Aus der Nervenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. Heimann

VERÄNDERUNGEN DES OPTOKINETISCHEN NYSTAGMUS UNTER LITHIUMTHERAPIE BEI VERSCHIEDENEN GESCHWINDIGKEITEN DES STREIFENMUSTERS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Walter Hörner
aus Stuttgart-Bad Cannstatt

1980

Aus der Nervenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. Heimann

VERÄNDERUNGEN DES OPTOKINETISCHEN NYSTAGMUS UNTER LITHIUMTHERAPIE BEI VERSCHIEDENEN GESCHWINDIGKEITEN DES STREIFENMUSTERS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Walter Hörner
aus Stuttgart-Bad Cannstatt

1980

Dekan: Professor Dr. G. Rassner
Berichterstatter: Professor Dr. H. Heimann

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145

G L I E D E R U N G

		Seite
A.	EINLEITUNG	1
B.	METHODIK	4
	I. Versuchsanordnung	4
	II. Apparatur	7
	III. Reihenfolge der Untersuchungen	8
	IV. Faktoren, die den optokinetischen Nystagmus beeinflussen	11
	V. Quantifizierung des optokinetischen Nystagmus	14
	VI. Angewandte Auswertungsmethode	16
C.	RESULTATE	17
	I. Untersuchungsergebnisse	17
	1. Abbildungen und Tabellen	17
	2. Kurvenverläufe vor Lithiumgabe	34
	3. Kurvenverläufe unter Lithiumtherapie	35
	4. Vergleich der Kurvenverläufe ohne und mit Lithium	36
	5. Zur Seitengleichheit des Nystagmus	37
	II. Statistischer Vergleich von 21 Patienten vor und 14-19 Tage nach Beginn der Lithiumtherapie	39
D.	DISKUSSION	41
	I. Methodenkritik	41
	II. Elektronystagmographische Untersuchungen als Indikator pharmakologischer Einflüsse	43
	III. Aspekte der Lithiumwirkung	45
	1. Veränderungen im Elektrolythaushalt	45
	2. Hormone, Glucosestoffwechsel und biogene Amine	46
	3. Funktionsabläufe im ZNS	48
	IV. Abschließende Betrachtung	52

Seite

E. ZUSAMMENFASSUNG 55

F. LITERATURSTELLEN 56

A. EINLEITUNG

Einen antimanischen Effekt von Lithiumsalzen stellte 1949 CADE (19) fest. Im 19. Jahrhundert war Lithium schon zur Behandlung der Gicht, des Rheumatismus und bei Nierensteinen empfohlen worden (GARROD, 38).

Als 1952 mit der Einführung von Chlorpromazin die Ära der neuroleptischen Therapie in der Psychiatrie begann, und fünf Jahre später als erstes Thymoleptikum Imipramin folgte, geriet Cades Entdeckung etwas in den Hintergrund.

Mitte der sechziger Jahre konnte die prophylaktische Wirkung von Lithium bei rezidivierenden manisch-depressiven Psychosen nachgewiesen werden (SCHOU, 105; BAASTRUP and SCHOU, 9; HARTIGAN, 44; MAGGS, 74; und andere), dies galt für monopolare wie auch bipolare Verlaufsformen.

Damit war zum ersten Mal in der Psychiatrie die Möglichkeit gegeben, prophylaktisch den Ausbruch neuer Krankheitsphasen zu verhindern bzw. abzuschwächen. Durch groß angelegte Studien konnte dieser Effekt wiederholt bestätigt werden (KOUFEN, 61; MÜLLER-OERLINGHAUSEN, 84; SCHOU, 108,109,110).

Bei weiteren Indikationen ist die Anwendung der Lithiumsalze von unterschiedlichem Wert: Anorexia nervosa (BARCAI, 11), Chorea Huntington (AMINOFF and MARSHALL, 4), Spätdyskinesien infolge neuroleptischer Langzeitbehandlung (DALEN, 22), Alkoholismus (REYNOLDS et al., 98), prämenstruelles Syndrom (SINGER et al., 116), Verhaltensstörungen (RIFKIN et al., 99; GOETZEL et al., 41), Fälle von Hyperthyreose (EIGENMANN und BUERGI, 32), Bing-Horton-Kopfschmerz (LIEB and ZEFF, 68; WYANT and ASHENHURST, 133), Epilepsie (ERWIN et al., 34), Aggressivität (SHEARD et al., 115; SHEARD, 113) und Drogenabhängigkeit (ALTAMURA, 3).

Die Fülle der Untersuchungen über Lithiumsalze und deren vielfältige Anwendung darf nicht vergessen lassen, daß über den Wirkungsmechanismus dieses Elements noch keine einheitliche Hypothese besteht.

Die vorliegende Arbeit will als "pilot-study" prüfen, ob unter therapeutischer Lithiumeinwirkung Veränderungen des optokinetischen Nystagmus, dargestellt am Kurvenverlauf des Elektronystagmogramms, auftreten.

Der optokinetische Nystagmus stellt eine Augenbewegung mit einer langsamen und einer schnellen Komponente dar. Die raschen Nystagmusphasen und Blickbewegungen ergreifen neue Blickziele und dienen der Fixation und Raumorientierung, die langsameren Folgebewegungen fixieren die foveale Abbildung bewegter Objekte mit reizadäquater Geschwindigkeit (DICHGANS et al., 25).

Der physiologische Nystagmus entsteht immer durch Zusammenwirken optischer, vestibulärer und halsreflektorischer Impulse auf die Körper- und Augenmotorik und wird von allem durch Hirnstamm-Mechanismen gesteuert (JUNG, 53).

Eine Methode zur Registrierung von Augenbewegungen stellt die Elektronystagmographie dar, die 1939 von JUNG und MITTERMAIER (54) in die Klinik eingeführt wurde.

Da das Auge durch die Negativität der Retina gegen die positive Cornea einen Dipol darstellt, ruft jede Augenbewegung in der Umgebung ein verändertes elektrisches Feld hervor, das über eine geeignete Ableitung aufgezeichnet werden kann.

An einem psychiatrischen Patientenkollektiv soll durch diese Arbeit versucht werden:

1. den aufgetretenen optokinetischen Nystagmus zu quantifizieren,

2. die gewonnenen Ergebnisse mit ähnlichen Untersuchungen zu vergleichen,

3. die Untersuchung an den selben Patienten nach 14 - 19-tägiger Einnahme von Lithiumsalzen (Quilonum^{R}, Hypnorex^{R}, Lithium-Duriles^{R}) zu wiederholen.

Es wird weiterhin versucht, die auftretenden Unterschiede zu interpretieren.

B. METHODIK

I. Versuchsanordnung

Die Untersuchung wurde an 38 Patienten der Universitätsnervenklinik Tübingen vor einer zu erwartenden Lithiumtherapie durchgeführt.

Aus diesem Kollektiv standen wegen Verlegung in andere Häuser, abgesetzter Lithiumtherapie oder krankheitsbedingten Unpäßlichkeiten noch 25 Patienten zur Wiederholung des Experiments 14 - 19 Tage nach Beginn der Lithiumbehandlung zur Verfügung. Davon konnten vier Elektronystagmogramme, die zum Teil keine auswertbaren Nystagmusfolgen aufwiesen, nicht in die Untersuchung aufgenommen werden.

Zur vergleichenden Auswertung kamen schließlich die Elektronystagmogrammpaare von 21 Patienten (♀ = 14; ♂ = 7) im Alter von 23 bis 59 Jahren (Durchschnittsalter 40 Jahre).

Obwohl die technischen Apparate mit dem Gewirr von Drähten und das Anbringen der Elektroden bei vielen Patienten ein Gefühl der Unsicherheit und Angst hervorrief, trat keiner von der Untersuchung zurück.

Während der optokinetischen Reizung klagten zwei Patienten über Schwindel und Übelkeit; nach einer Pause konnte die Untersuchung aber dann fortgeführt werden. Die depressiven Patienten erschienen in der Mitarbeit konstruktiver als die manischen Patienten.

Die Versuchsanordnung entsprach im wesentlichen der, wie sie von JUNG 1953 beschrieben worden war (53).

Zur objektiven Registrierung von Augenbewegungen gibt es neben den kaum noch angewandten mechanischen Methoden

(BUYS, 18) optische und elektrische Untersuchungsmöglichkeiten. Die optischen Methoden erfassen durch Cornealspiegelbilder (WIEDERSHEIM, 132) oder durch am Bulbus bzw. den Lidern angebrachte Spiegel (DODGE, 30) die Augenbewegungen.

Eine elektrische Methode, der die Dipolnatur des Auges zugrunde liegt, wurde in den zwanziger Jahren von SCHOTT (104) und MEYERS (77) empfohlen. Beide glaubten jedoch, Muskelaktionspotentiale zu registrieren, während das elektrische Phänomen auf der Negativität der Retina gegen die positive Cornea beruht (JUNG, 51).

Heute hat die Elektronystagmographie ihren Platz in der Klinik bei vielfältigen neurologischen, otologischen und ophthalmologischen Fragestellungen. Bei JUNG (53) und KORNHUBER (59) finden sich hierzu ausführliche Darstellungen.

Bevor der Patient auf dem Tönniesschen Drehstuhl (HÜLSE und PARTSCH, 50) Platz nahm, wurden mit Aceton die Stellen im Gesicht, an denen die Registrierelektroden angebracht werden sollten, bis zum Auftreten einer Rötung abgerieben. Dadurch wurde die Haut von widerstandserhöhenden Fett- und Schmutzteilchen befreit und durch die Hyperämie besser leitfähig gemacht.

Die Anordnung der selbstklebenden kleinen Rundelektroden erlaubte nicht nur die Registrierung der horizontalen und vertikalen Augenbewegungen, sondern auch deren seitengetrennte Aufzeichnung.

Eine fronto-occipitale Ableitung diente zur EEG-Registrierung.

Über dem Kopf des Patienten war ein Projektionsgerät angebracht, das auf einen 1,5 Meter entfernten Rundhorizont schwarz-weiße Streifen abbildete. Diese erschienen dem

Betrachter unter einem horizontalen Blickwinkel von je 7 1/2 Winkelgraden, das gesamte Reizfeld unter 75 Grad.

Die Vertikale des Rundhorizontes maß 1,20 Meter und erschien somit unter einem Blickwinkel von ungefähr 40 Grad.

Eine Stütze am Kopf sollte dessen Mitbewegung beim Betrachten des rotierenden Streifenmusters verhindern.

Der vertikale Nystagmus konnte durch einfache Drehung des Schirmes und des Projektionsapparats um 90 Grad geprüft werden.

II. Apparatur

Die verwendete Apparatur entspricht im wesentlichen der Anordnung, die zur routinemäßigen Elektronystagmographie angewendet wird.

Bei der ENG-Einrichtung nach Tönnies (HÜLSE und PARTSCH, 50) werden die Potentialveränderungen durch einen am Drehstuhl angebrachten Vorverstärker verstärkt und dann über Schleifkontakte zum CW-Hauptverstärker und 8-Kanal-Registriergerät weitergeleitet (Alvar-Electronics, Paris).

Eine Photozelle erlaubt die Kontrolle der Geschwindigkeit des schwarz-weißen Streifenmusters.

Das Registriergerät war wie folgt geschaltet:

Zeile 1	Photozelle zur Kontrolle der Reizgeschwindigkeit
Zeile 2	Ableitung beide Augen horizontal (Zeitkonstante 0,1")
Zeile 3	Ableitung rechtes Auge horizontal
Zeile 4	Ableitung beide Augen horizontal (Zeitkonstante 1")
Zeile 5	Ableitung linkes Auge horizontal
Zeile 6	Ableitung EEG fronto-occipital (Zeitkonstante 0,3")
Zeile 7	Ableitung rechtes Auge vertikal
Zeile 8	Ableitung linkes Auge vertikal

Zur vergleichenden Auswertung des horizontalen optokinetischen Nystagmus wurde die bitemporale Ableitung der Zeile 4 mit der Zeitkonstante 1,0" herangezogen.

Der Papiervorschub des Registriergerätes betrug dabei 15 mm/sec.

III. Reihenfolge der Untersuchungen

Der Untersuchungsgang orientierte sich an der von JUNG (53) angegebenen Reihenfolge.

Vor der elektronystagmographischen Ableitung wurde auf das Auftreten spontaner Nystagmusphänomene geachtet, da z.B. der rotatorische Nystagmus mit der angewandten Methode nicht erfaßt wird.

Die Eichung der Blickbewegungen erfolgte an einem Maßstab, dessen Markierungslämpchen dem Patienten unter einem Blickwinkel von 20 Grad erschienen. Es wurden die Auslenkungen von der Mittellinie um 20 Grad nach links und rechts aufgezeichnet und dann so verstärkt, daß ein Blickwinkel von 20 Grad eine Amplitude von 10 mm ergab.

Neben dieser biologischen Eichung führten wir zur Kontrolle zusätzlich mit 50 µ-Volt eine mechanische Eichung durch.

Es folgte die Prüfung der Spontanerscheinungen:
bei abwechselndem Schließen und Öffnen der Augen (1'),
bei geschlossenen Augen (2'),
bei beidäugiger Fixation (2')
sowie bei Fixation mit je einem Auge (1').

Die willkürlichen freien Blickbewegungen wurden bei nach hinten geneigtem Kopf durch eine Kelle provoziert, die nach beiden Seiten sowie nach oben und unten im Winkel von ungefähr 45 Grad geführt wurde und in den Endstellungen 1 1/2' bzw. 3/4' fixiert werden mußten.

Die Blickfolge- und Führungsbewegungen zeichneten wir am Sekundenpendel, nach Auslenkung um 20 Grad, auf (1 1/2').

Nach zehnminutiger Adaptation an die Lichtverhältnisse des Projektionsgerätes wurde der horizontale optokinetische Nystagmus durch das bewegte Streifenmuster ausgelöst. Der Hinterkopf des Patienten ruhte dabei in einer Stütze, die verhindern sollte, daß durch Kopfbewegungen und Kopfverstellungsveränderungen vestibuläre Nystagmen und Halsreflexnystagmen ausgelöst werden. So kann z.B. durch gleichgerichtete vestibuläre Einflüsse nach JUNG (52) die Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase die Drehschirmgeschwindigkeit kurzzeitig überschreiten.

Die Reizgeschwindigkeiten der Streifen betrugen 40 Grad pro Sekunde, 60 Grad pro Sekunde und 80 Grad pro Sekunde abwechselnd nach beiden Seiten. Ein Photometer, angebracht gegenüber dem Projektionsgerät, zeichnete die Reizfrequenz mit auf.

Da der optokinetische Nystagmus wesentlich von der gerichteten Aufmerksamkeit des Probanden abhängig ist, wurde dieser wiederholt aufgefordert, die schwarz-weißen Streifen zu beachten (JUNG, 53).

Zwischen den Seitenwechseln fixierte der Patient zum Ausruhen eine ihm vorgehaltene Kelle.

Auf die Registrierung des Nachnystagmus wurde verzichtet (MACKENSEN und WIEGMANN, 73).

Den vertikalen optokinetischen Nystagmus prüften wir mit der Reizgeschwindigkeit von 60 Grad/sec.

Im Anschluß folgt nach JUNG und TÖNNIES (55) gewöhnlich die Auslösung des postrotatorischen Nystagmus.

Durch den ausgeführten Untersuchungsgang sollten neben dem optokinetischen Nystagmus weitere physiologische und pathologische Nystagmusformen registriert werden (v. ALBERT, 2; JUNG, 53; KORNHUBER, 59; NEUNDÖRFER, 87).

IV. Faktoren, die den optokinetischen Nystagmus beeinflussen

BARANY (10) konnte optokinetische Störungen bei Großhirnläsionen beobachten, dabei stellt sich die Frage nach dem zugrundeliegenden anatomischen Substrat.

Das Zusammenwirken optisch-vestibulärer Koordination geschieht im Hinrstamm, dort wo das extrapyramidale System seine untersten Zentren hat. Ein corticaler Einfluß besteht durch das frontale Augenfeld und das optisch-motorische Feld (BLACKWOOD, 15; JUNG, 53). Dieser corticale Anteil führt zur Bahnung der rhythmischen Nystagmusentladung; der Nystagmusrhythmus selbst entsteht im Hirnstamm und zwar in der Substantia reticularis (v. WEIZSÄCKER, 131).

Vigilanz- und Aufmerksamkeitsschwankungen (TER BRAAK et al., 124; MACKENSEN, 69; DICHGANS et al., 26), Reizerwartung (GUENSBERGER and ZUCHA, 43) sowie Änderungen der Akkommodation können bei gleichbleibenden Reizverhältnissen zu großen individuellen Schwankungen führen.

Dabei ist die Vigilanz eine Voraussetzung für die Aufmerksamkeit, jedoch reicht eine hohe Vigilanz allein für die adäquate Folgegeschwindigkeit des optokinetischen Nystagmus nicht aus, wie sich an dem folgenden bekannten Beispiel belegen läßt: Kopfrechnen steigert zwar die Vigilanz, führt aber zu einer Abnahme der Aufmerksamkeit und kann damit den optokinetischen Nystagmus beeinträchtigen.

Visuelle Störungen, die auf chronische Läsionen zurückzuführen sind, zeigen bei großflächigem optokinetischen Reiz nahezu einen normalen optokinetischen Nystagmus. Bei kleinen Reizen ist die optokinetische Reaktion von Visus und der scharfen Abbildung des Reizes auf der Macula lutea

abhängig (KORNHUBER et al., 60; MIS, 79). Diese Abhängigkeit kann zur objektiven Sehschärfebestimmung herangezogen werden (OHM, 90).

Physiologische Seitenunterschiede bezüglich der funktionellen Dominanz einer Großhirnhemisphäre, der Händigkeit oder Äugigkeit fanden LEHNERT und LANGE (67) beim Menschen nicht.

Eine Abnahme der Nystagmusreaktion durch wiederholte Reize (Habituation) tritt beim optokinetischen Nystagmus - im Unterschied zum vestibulären Nystagmus - nicht auf, wie FERNANDEZ und RIESCO-McCLURE (35) nachweisen konnten.

Auch veränderte Reizbedingungen beeinflussen den induzierten Nystagmus.

MACKENSEN (70), MIYOSHI and PFALTZ (83) sowie DICHGANS et al. (26) beschreiben die Veränderungen des Nystagmus in Abhängigkeit von der Reizfeldgröße.

Eine kritische Reizfeldbreite, bei deren Unterschreitung der Nystagmus abnimmt bzw. unregelmäßiger wird, scheint bei 60 - 45° zu liegen. Sitzt der Proband in einem Drehzylinder, so füllt der Bewegungsreiz das Sehfeld vollständig aus. TER BRAAK (123) spricht dabei von einem "retinalen Nystagmus" und unterscheidet ihn vom "fovealen optokinetischen Nystagmus", bei dem die Stelle des deutlichsten Sehens auf das Objekt gerichtet wird und der deshalb stark von Aufmerksamkeit und Interesse abhängig ist.

Die vertikale Ausdehnung des Reizfeldes kann bis auf eine Höhe von 2° eingeschränkt werden, ehe der Geschwindigkeitsgang des optokinetischen Nystagmus dadurch beeinflußt wird.

Stimmuliert man mit kleinem Reizfeld, so treten geringe pathologische Seitendifferenzen, die von klinischem Interesse sind, deutlicher hervor (DICHGANS et al., 27).

Variiert man die Reizgeschwindigkeit, so zeigen sich Veränderungen aller Parameter. Frequenz, Amplitude, Stärke und Geschwindigkeit der langsamen Phase nehmen dabei zunächst an Größe zu und werden bei weiterer Steigerung der Reizgeschwindigkeit wieder kleiner. Dabei treten große individuelle Abweichungen auf (GRÜTTNER, 42; MACKENSEN, 71).

MIYOSHI and PFALTZ (82) beschreiben die Abhängigkeit von Anzahl und Größe der Reize, KORNHUBER (59) weist auf den Einfluß der Kontraste und der Helligkeitsverteilung des Reizmusters hin.

Pathologische Einflüsse auf den optokinetischen Nystagmus können durch Hirnstammschädigungen bei Traumen, Tumoren (UKLEJA and MALECKI, 127) oder Gefäßprozessen (DECHER und SONNTAG, 23) gefunden werden. Das Elektronystagmogramm trägt dann zur Herdlokalisation bei.

V. Quantifizierung des optokinetischen Nystagmus

Beschreibungen individueller Unterschiede des optokinetischen Nystagmus bezüglich der Frequenz und der Amplitude finden sich bei OHM (88), FOX and HOLMES (36) und anderen.

Das Produkt aus Frequenz und Amplitude wurde von KESTENBAUM (56) als Stärke des Nystagmus bezeichnet, während OHM (89) beim gleichen Wert von der Energie des Nystagmus sprach. MACKENSEN (70,72) schlug vor, in der Stärke des Nystagmus kein Produkt, sondern die Summe der in einer Sekunde zurückgelegten Amplituden zu sehen.

Die Geschwindigkeit der langsamen Phase, die der Stärke des Nystagmus nahekommt, stellt diejenige Größe dar, die am empfindlichsten auf Störungen reagiert.

Frequenz, Amplitude und Stärke des Nystagmus werden durch Mittelwertbildungen aus einer definierten Schlagdauer bestimmt.

Das einer scharfzackigen Säge gleichende Nystagmusbild findet man nur selten vor. MACKENSEN (71) beschreibt periodische Änderungen der Amplitude sowie der Geschwindigkeit, die zu Verschiebungen der mittleren Oszillationslage führen, Wiederkehr charakteristischer Schlaggruppen (Periodenbildung) und Doppelzuckungen gleicher Geschwindigkeit, die durch eingestreute Rucke entstehen.

Weiter können individuelle Unterschiede des Nystagmus beschrieben werden durch:
die Höhe der maximalen Amplitude,
die Lage dieses Maximums,
die Regelmäßigkeit und Stetigkeit des Kurvenverlaufs.

MIYOSHI (81) unterscheidet fünf Typen des optokinetischen Nystagmus, darunter auch eine Form (Typ II), bei der die Blicklinie zu Beginn der Folgebewegung um das Fixationsobjekt pendelt und sich dabei auch kurzzeitig schneller

als jenes bewegt. Dies wird im Sinne eines Servomechanismus gedeutet.

MACKENSEN (71) weist wiederholt darauf hin, daß strenggenommen Mittelwertsangaben nur bei fest eingehaltener mittlerer Oszillationslage zulässig sind.

Ein konstantes Überwiegen des optokinetischen Nystagmus nach einer Seite findet sich nach KORNHUBER (59) bei Gesunden nicht. Die Normgrenze der Seitendifferenz liegt bei 20 %, wenn man die langsame Nystagmusphase betrachtet.

VI. Angewandte Auswertungsmethode

Am gleichmäßigsten Teilverlauf des Elektronystagmogramms wurden:

1. die Frequenz aus der Anzahl der Doppelzuckungen pro 10 Sekunden gemittelt,

2. die Stärke des Nystagmus aus der Summe der raschen Phasen durch manuelle Abtragungen über 10 Sekunden bestimmt,

3. die maximale Winkelgeschwindigkeit der langsamen Phase (Steilheit) durch Anlegen der Tangente trigonometrisch abgelesen (Tangens),

4. die Durchschnittsamplitude aus dem Quotienten Stärke / Frequenz berechnet.

Auf weniger arbeitsaufwendige Auswertungsmöglichkeiten des Nystagmus sei hier kurz hingewiesen.

1961 wandten TOROK and NYKIEL (126) ein Frequenzmeter an, das die Nystagmusschläge pro fünf Sekunden bestimmte. 1971 entwickelte TOLE and YOUNG (125) ein Computerprogramm zur "on-line Analyse"; TÄUMER und BÜHRMANN (121) stellten 1973 eine neue Apparatur zur quantitativen Auswertung des optokinetischen Nystagmus vor.

C. R E S U L T A T E

I. Untersuchungsergebnisse

1. Abbildungen und Tabellen

Das Verhalten der Frequenz, der Amplitude, der Stärke des Nystagmus und der maximalen Geschwindigkeit der langsamen Phase ist in den Abbildungen 1 bis 8 graphisch dargestellt. Es werden die Einzelwerte, die arithmetischen Mittelwerte und die zugehörige Standardabweichung aufgeführt.

In Abhängigkeit von drei Reizgeschwindigkeiten findet sich im linken Teil jeder Abbildung das Verhalten vor Lithiumgabe, im rechten Teil nach 14 - 19-tägiger Lithiumapplikation.

Dabei bewegt sich in den Abbildungen 1, 3, 5 und 7 der auslösende Reiz nach links, in den Abbildungen 2, 4, 6 und 8 jeweils nach rechts.

Die Tabellen I bis VIII zeigen die einzelnen Meßergebnisse (Frequenz, Amplitude, Stärke und maximale Geschwindigkeit der langsamen Phase) jedes Patienten, die arithemtischen Mittelwerte und die Standardabweichungen vor und nach Lithiumgabe.

Tabelle I

Registrierte Frequenzen bei drei Reizgeschwindigkeiten nach links vor und nach 14-19-täg. Lithiumapplikation

Pat. Nr.	Reizgeschwindigkeiten 40°/sec		60°/sec		80°/sec	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	3,1	3,4	3,4	3,4	3,2	2,8
2	2,6	2,7	2,6	2,7	2,5	2,2
3	3,2	2,5	3,9	3,0	3,5	2,8
4	2,8	2,2	2,4	2,6	2,7	2,1
5	3,1	3,2	2,5	3,3	3,9	3,0
6	3,6	3,6	4,9	5,0	4,8	4,8
7	4,1	3,9	4,4	3,7	4,1	4,2
8	3,9	3,2	4,0	3,4	3,7	3,9
9	2,4	2,3	2,7	2,8	3,6	2,8
10	4,3	3,4	3,5	4,9	3,4	4,6
11	3,7	4,0	4,3	4,3	4,3	4,5
12	3,7	3,4	3,8	4,1	3,9	4,4
13	2,8	3,1	3,3	3,5	2,7	3,6
14	3,6	3,7	3,4	3,4	3,4	3,7
15	3,0	3,0	3,7	3,7	3,7	3,2
16	2,9	2,9	2,6	2,7	2,2	2,7
17	2,9	3,0	3,0	2,7	3,2	3,1
18	2,8	3,6	4,1	3,7	3,2	3,3
19	2,7	4,0	2,8	3,1	3,0	3,1
20	3,1	3,2	3,8	3,8	3,5	3,4
21	3,5	3,2	3,9	3,5	3,7	4,1
Mittelwerte	3,23	3,21	3,48	3,49	3,44	3,44
Standardabw.	0,52	0,51	0,70	0,68	0,62	0,78

Alle Werte in (1/s)

Tabelle II

Registrierte Frequenzen bei drei Reizgeschwindigkeiten nach rechts vor und nach 14-19-täg. Lithiumapplikation

Pat. Nr.	Reizgeschwindigkeiten 40°/sec vor	nach	60°/sec vor	nach	80°/sec vor	nach
1	2,8	3,2	3,4	3,8	3,2	3,0
2	2,5	2,3	2,3	2,7	2,6	2,2
3	3,2	3,3	3,1	3,0	3,1	2,6
4	3,1	2,9	2,4	2,3	2,9	2,1
5	2,9	2,9	3,1	3,1	3,1	2,9
6	4,1	4,7	4,2	4,4	4,2	4,3
7	4,2	4,2	4,3	4,0	4,0	4,1
8	3,4	3,0	3,6	3,5	3,4	3,9
9	2,4	2,5	3,3	3,3	3,1	3,1
10	3,5	3,4	3,4	4,0	3,3	4,5
11	3,9	3,9	4,1	4,3	4,6	4,6
12	3,6	3,1	3,6	3,8	3,3	3,6
13	2,3	3,3	3,2	3,5	3,7	3,3
14	3,4	3,4	3,8	3,4	3,7	4,2
15	2,6	3,1	3,7	3,5	3,2	3,5
16	2,7	3,1	2,6	2,9	2,6	2,7
17	3,3	3,3	3,3	3,5	3,3	3,5
18	3,2	3,7	3,0	4,0	3,4	3,8
19	2,6	3,1	3,2	3,2	2,9	3,1
20	3,8	3,2	4,0	3,9	3,6	3,6
21	3,8	3,4	4,4	3,7	4,6	4,4
Mittelwerte	3,20	3,29	3,43	3,51	3,42	3,48
Standardabw.	0,57	0,53	0,59	0,53	0,56	0,74

Alle Werte in (1/s).

Tabelle III

Mittlere Amplitude bei drei Reizgeschwindigkeiten nach links vor und nach 14-19-täg. Lithiumapplikation

Pat. Nr.	Reizgeschwindigkeiten 40°/sec		60°/sec		80°/sec	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	6,84	5,65	5,74	5,47	7,69	5,89
2	9,73	8,07	11,54	10,70	11,76	12,82
3	7,38	8,24	7,85	8,73	6,63	8,71
4	9,57	8,45	7,67	5,35	8,07	6,29
5	7,77	5,34	7,72	5,18	6,15	5,67
6	4,94	6,31	6,45	5,82	6,48	6,42
7	4,37	4,03	3,18	3,54	3,31	2,69
8	6,79	6,91	6,88	7,56	7,41	6,90
9	7,13	10,30	5,56	5,61	4,94	6,50
10	3,91	5,03	6,03	5,86	5,91	7,65
11	6,38	6,35	4,98	6,09	6,05	5,76
12	7,38	6,53	8,76	6,49	7,95	6,77
13	6,18	5,71	6,33	6,46	7,44	5,14
14	6,17	5,68	7,21	7,00	7,65	7,41
15	9,67	8,80	10,05	8,16	12,92	10,56
16	6,97	6,97	9,54	7,85	9,36	7,78
17	7,52	6,33	6,47	6,30	4,88	6,13
18	9,36	5,56	7,85	6,97	7,38	6,36
19	6,67	6,25	8,07	6,90	7,27	7,03
20	7,84	7,19	7,37	7,45	6,63	8,47
21	6,40	6,75	6,00	8,29	5,89	7,71
Mittelwerte	7,09	6,69	7,25	6,75	7,23	7,08
Standardabw.	1,60	1,45	1,81	1,53	2,15	2,03
(Alle Werte in Grad)						
Probability	20,69 %		8,21 %		64,38 %	

Tabelle IV

Mittlere Amplitude bei drei Reizgeschwindigkeiten nach rechts vor und nach 14-19-täg. Lithiumapplikation

Pat. Nr.	Reizgeschwindigkeiten 40°/sec		60°/sec		80°/sec	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	8,04	5,94	6,94	5,76	8,44	6,87
2	10,28	9,52	12,74	10,56	10,92	12,82
3	7,97	6,24	8,65	7,40	8,39	7,69
4	7,87	7,62	7,92	7,13	5,79	4,90
5	7,03	5,79	6,19	5,55	6,94	4,55
6	4,32	4,77	5,21	4,84	5,43	6,58
7	4,29	3,17	3,63	3,72	3,38	2,32
8	7,29	7,07	6,92	7,17	7,41	6,51
9	6,08	7,84	6,06	6,03	6,00	9,23
10	5,26	6,18	6,88	5,92	7,12	6,67
11	5,69	5,69	6,54	5,65	6,72	6,11
12	7,22	7,13	8,81	7,24	9,09	8,03
13	8,09	6,09	6,78	6,34	6,86	7,27
14	7,09	6,59	6,74	6,59	8,22	6,48
15	12,15	9,03	10,00	8,06	11,88	9,60
16	8,00	7,03	9,31	8,21	9,00	7,85
17	6,67	5,88	6,91	5,83	5,52	6,23
18	7,88	5,14	8,93	6,50	5,53	5,95
19	7,62	6,58	6,25	6,25	6,69	6,32
20	5,92	6,91	6,50	6,85	6,22	6,67
21	5,63	6,76	5,68	8,59	5,74	7,09
Mittelwerte	7,16	6,52	7,31	6,68	7,20	6,94
Standardabw.	1,82	1,38	1,93	1,44	1,96	2,05

(Alle Werte in Grad)

Probability	3,33 %	1,76 %	39,94 %

Tabelle V

Stärke des Nystagmus bei drei Reizgeschwindigkeiten nach links vor und nach 14-19-täg. Lithiumapplikation

Pat. Nr.	Reizgeschwindigkeiten 40°/sec		60°/sec		80°/sec	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	21,2	19,2	22,9	18,6	24,6	16,5
2	25,3	21,8	30,0	28,9	29,4	28,2
3	23,6	20,6	30,6	26,2	23,2	24,4
4	26,8	18,6	18,4	13,9	21,8	13,2
5	24,1	17,1	19,3	17,1	24,0	17,0
6	17,8	22,7	31,6	29,1	31,1	30,8
7	17,9	15,7	14,0	13,1	13,6	11,3
8	26,5	22,1	27,5	25,7	27,4	26,9
9	17,1	23,7	15,0	15,7	17,8	18,2
10	16,8	17,1	21,1	28,7	20,1	35,2
11	23,6	25,4	21,4	26,2	26,0	25,9
12	27,3	22,2	33,3	26,6	31,0	29,8
13	17,3	17,7	20,9	22,6	20,1	18,5
14	22,2	21,0	24,5	23,8	26,0	24,7
15	29,0	26,4	37,2	30,2	47,8	33,8
16	20,2	20,2	24,8	21,2	20,6	21,0
17	21,8	19,0	19,4	17,0	15,6	19,0
18	26,2	20,0	32,2	25,8	23,6	21,0
19	18,0	25,0	22,6	21,4	21,8	21,8
20	24,3	23,0	28,0	28,3	23,2	28,8
21	22,4	21,6	23,4	29,0	21,8	31,6
Mittelwerte	22,4	21,0	24,7	23,3	24,3	23,8
Standardabw.	3,8	2,9	6,2	5,5	7,0	6,8

Alle Werte in (°/s)

Tabelle VI

Stärke des Nystagmus bei drei Reizgeschwindigkeiten nach rechts vor und nach 14-19-täg. Lithiumapplikation

Pat. Nr.	Reizgeschwindigkeiten 40°/sec		60°/sec		80°/sec	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	22,5	19,1	23,6	21,9	27,0	20,6
2	25,7	21,9	29,3	28,5	28,4	28,2
3	25,5	20,6	26,8	22,2	26,0	20,0
4	24,4	22,1	19,0	16,4	16,8	10,3
5	20,4	16,8	19,2	17,2	21,5	13,2
6	17,7	22,4	21,9	21,3	22,8	28,3
7	18,0	13,3	15,6	14,9	13,5	9,5
8	24,8	21,2	24,9	25,1	25,2	25,4
9	14,6	19,6	20,0	19,9	18,6	28,6
10	18,4	21,0	23,4	23,7	23,5	30,0
11	22,2	22,2	26,8	24,3	30,9	28,1
12	26,0	22,1	31,7	27,5	30,0	28,9
13	18,6	20,1	21,7	22,2	25,4	24,0
14	24,1	22,4	25,6	22,4	30,4	27,2
15	31,6	28,0	37,0	28,2	38,0	33,6
16	21,6	20,2	24,2	23,8	23,4	21,2
17	22,0	19,4	22,8	20,4	18,2	21,8
18	25,2	19,0	26,8	26,0	18,8	22,6
19	19,8	20,4	20,0	20,0	19,4	19,6
20	22,5	22,1	26,0	26,7	22,4	24,0
21	21,4	23,0	25,0	31,8	26,4	31,2
Mittelwerte	22,2	21,0	24,3	23,3	24,1	23,6
Standardabw.	3,8	2,8	4,7	4,2	5,7	6,6

Alle Werte in (°/sec)

Tabelle VII

Max. Geschw. d. langs. Phase bei drei Reizgeschwindigk. nach links vor und nach 14-19-täg. Lithiumapplikation

Pat. Nr.	Reizgeschwindigkeiten 40°/sec		60°/sec		80°/sec	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	38	34	42	40	53	51
2	39	39	54	57	76	64
3	41	38	58	54	64	44
4	42	37	40	33	48	33
5	34	34	40	38	54	47
6	40	38	60	54	75	61
7	40	37	52	39	46	32
8	40	40	60	53	80	65
9	34	36	41	47	39	43
10	38	37	53	56	53	74
11	40	43	57	53	69	61
12	43	41	58	52	72	62
13	35	34	44	47	44	45
14	42	40	61	54	60	70
15	40	40	61	58	81	68
16	38	42	45	44	56	51
17	40	38	49	45	40	54
18	42	36	60	55	54	52
19	39	40	46	54	51	56
20	41	40	60	59	80	80
21	41	42	61	63	58	69
Mittelwerte	39,38	38,38	52,48	50,24	59,67	56,29
Standardabw.	2,52	2,67	7,95	7,88	13,55	12,90

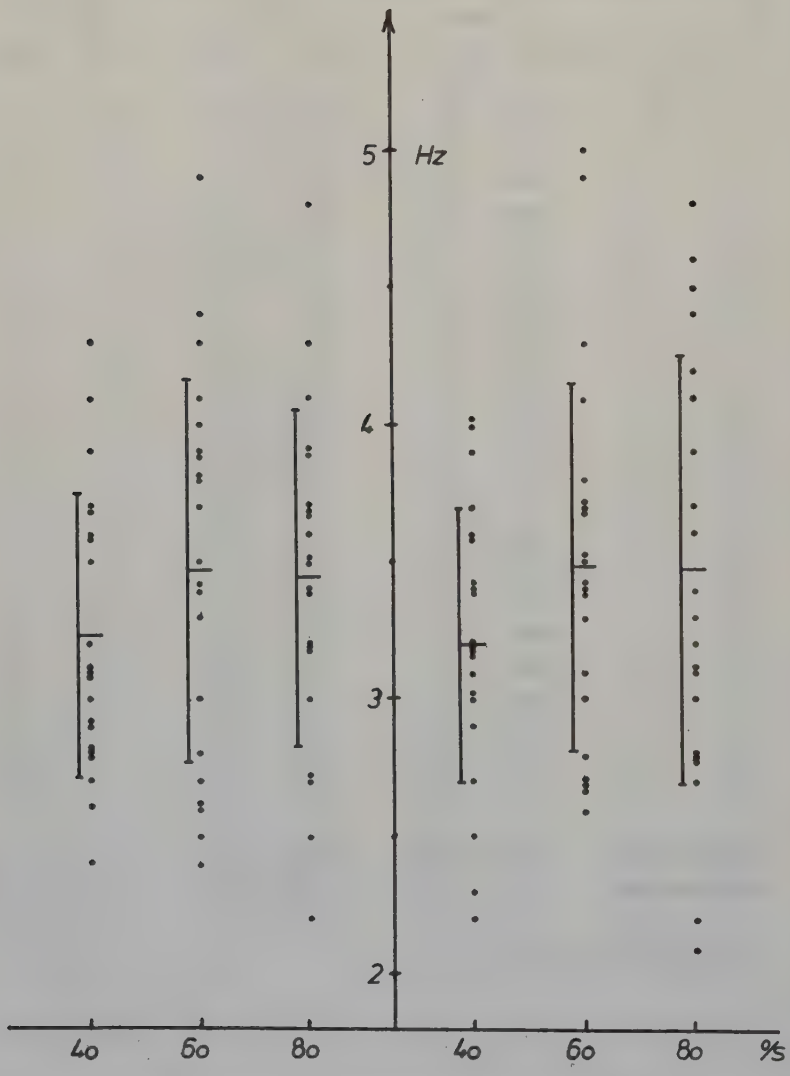
Alle Werte in (°/s)

Max. Geschw. d. langs. Phase bei drei Reizgeschwindigk. nach rechts vor und nach 14-19-täg. Lithiumapplikation

Pat. Nr.	Reizgeschwindigkeiten 40°/sec		60°/sec		80°/sec	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	40	38	48	46	59	57
2	42	40	61	53	76	70
3	40	39	60	60	62	42
4	40	40	42	33	41	30
5	38	39	44	41	52	40
6	40	40	56	52	70	65
7	40	32	50	43	48	37
8	41	42	60	60	79	61
9	35	34	48	40	35	50
10	38	38	48	53	59	77
11	40	42	59	59	74	69
12	43	40	60	58	77	70
13	39	37	50	50	51	50
14	41	41	61	53	65	66
15	42	40	60	59	80	71
16	40	39	47	48	55	58
17	41	40	45	51	41	49
18	40	42	60	55	59	55
19	40	38	50	55	52	64
20	41	40	58	61	77	79
21	40	41	60	62	60	78
Mittelwerte	40,05	39,14	53,67	52,00	60,57	58,95
Standardabw.	1,66	2,48	6,66	7,84	13,49	14,04

Alle Werte in (°/s)

Abb. 1 Frequenz des Nystagmus



Reizgeschwindigkeiten nach links

- ohne Lithium - - mit Lithium -

Abb. 2 Frequenz des Nystagmus

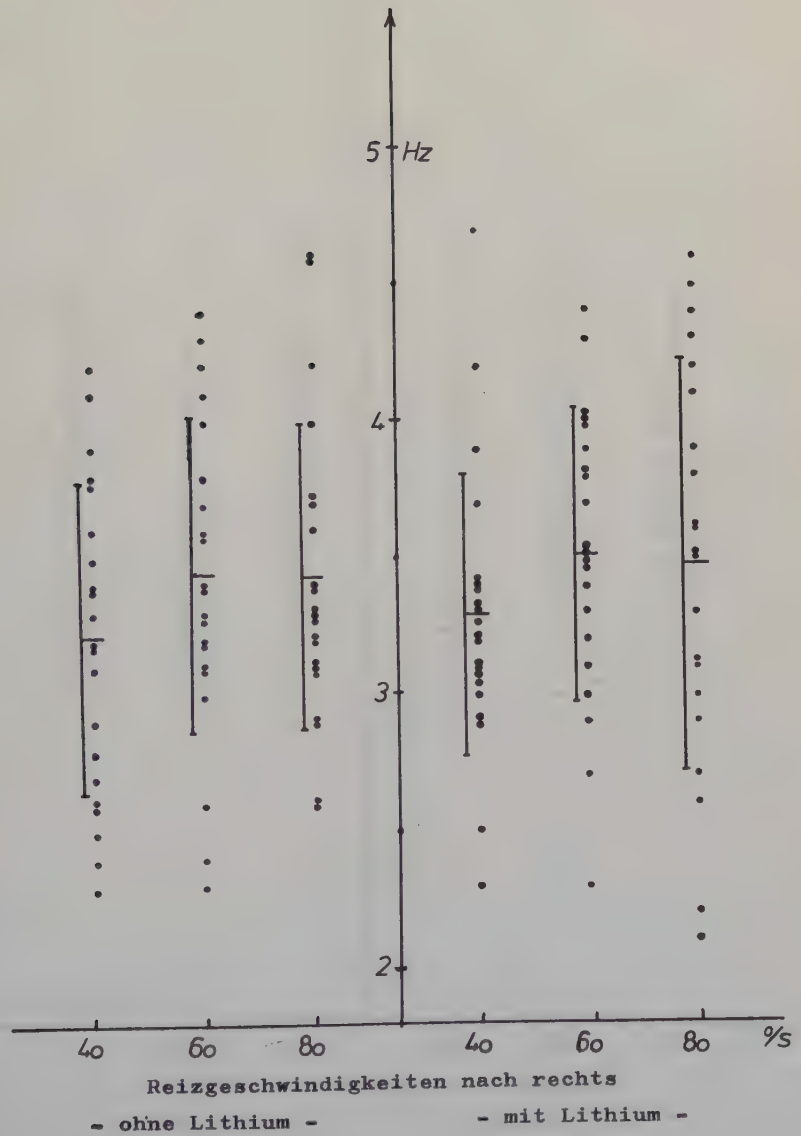


Abb. 3 Durchschnittsamplitude des Nystagmus

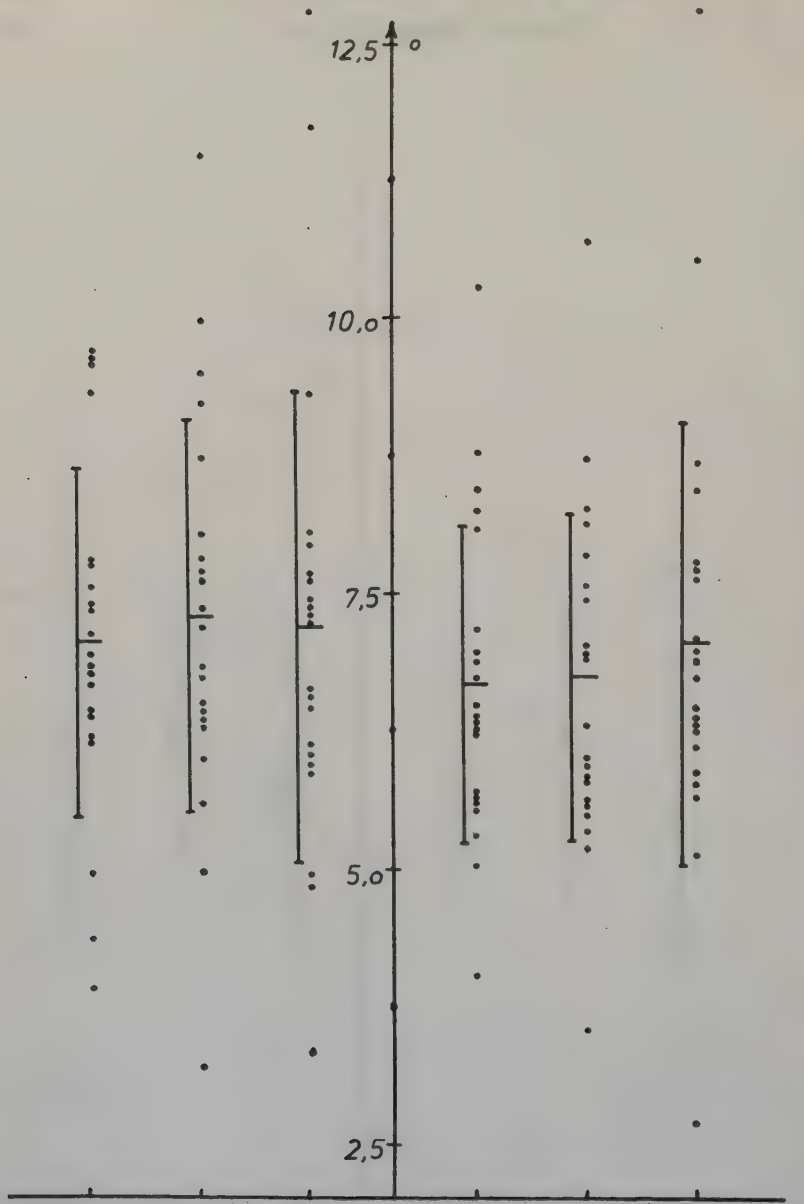


Abb. 4 Durchschnittsamplitude des Nystagmus

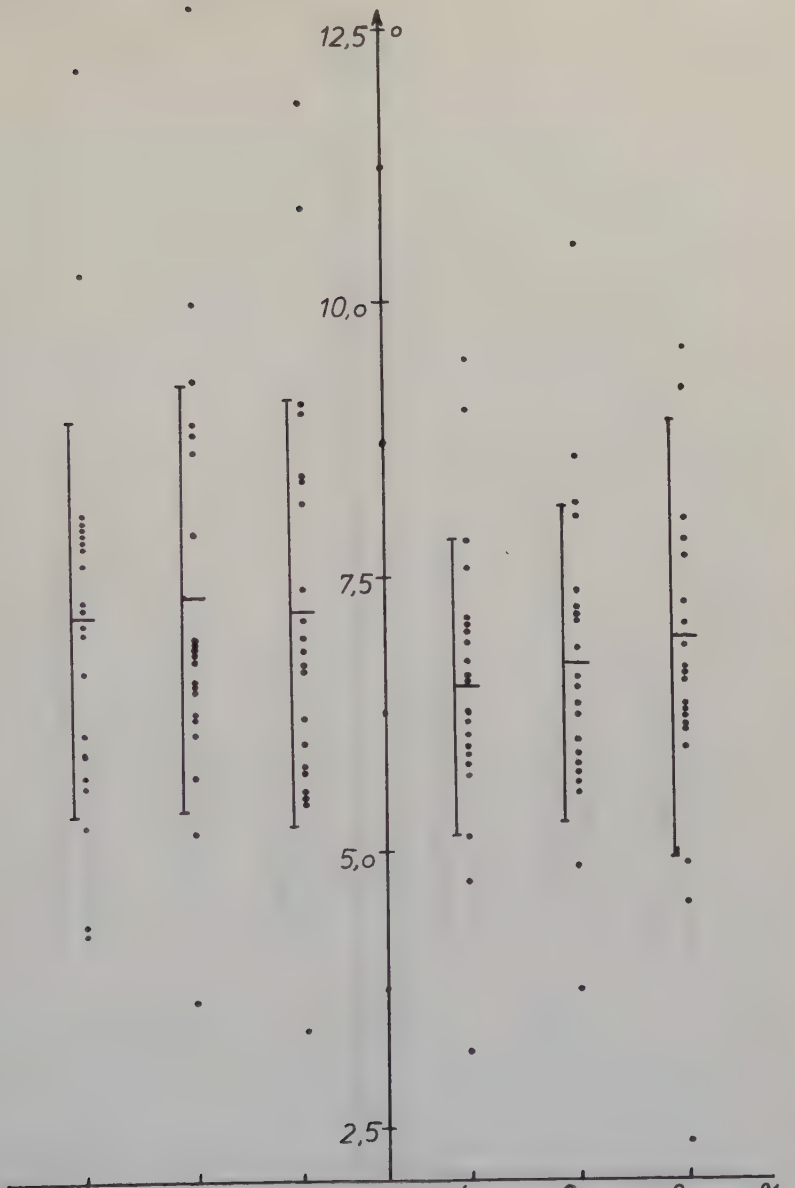


Abb. 5 Stärke des Nystagmus

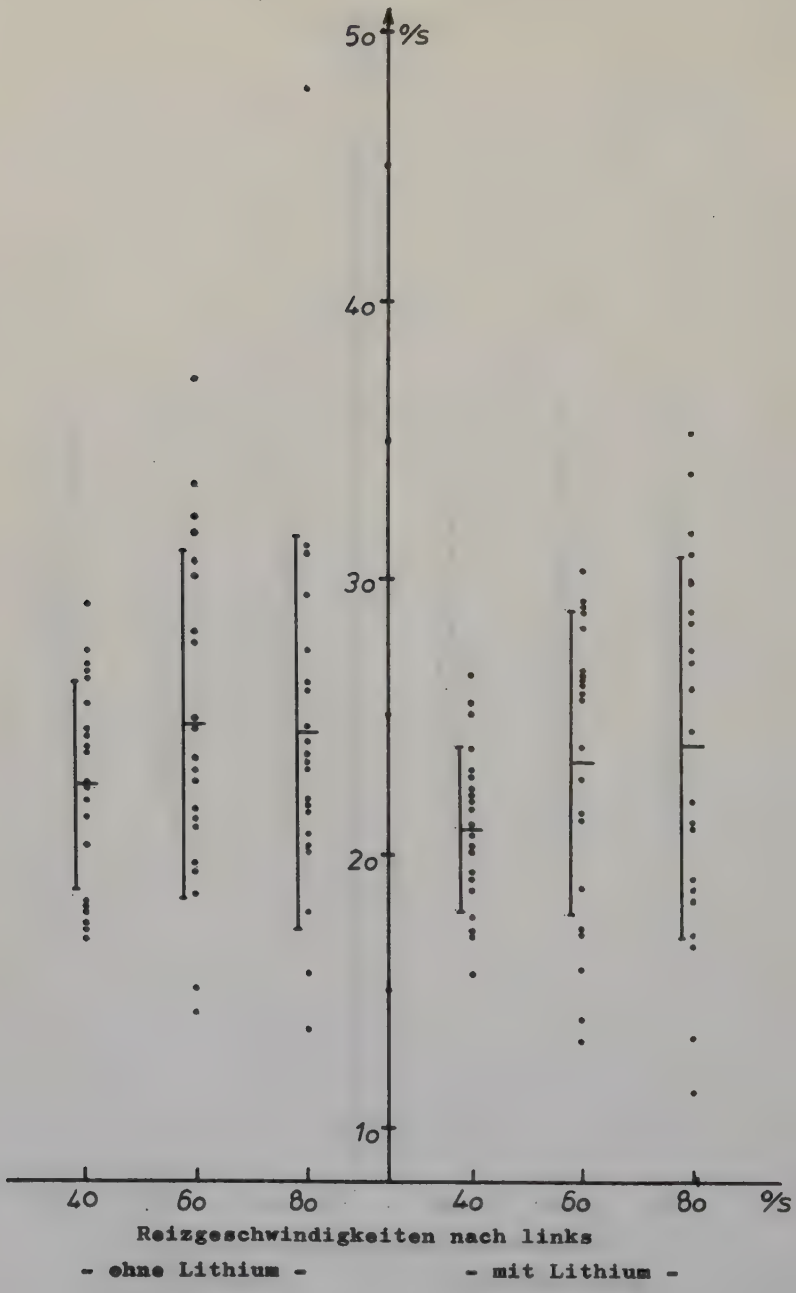


Abb. 6 Stärke des Nystagmus

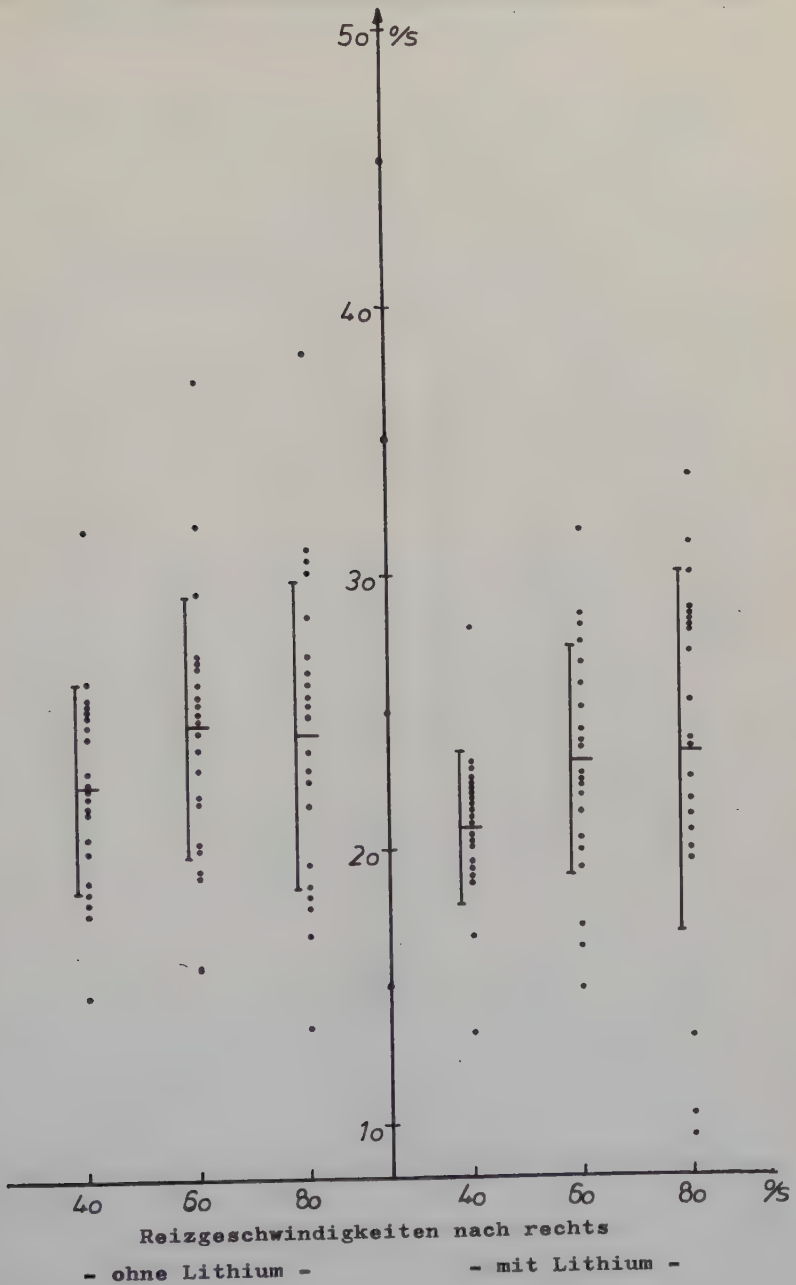


Abb. 7 Maximale Geschwindigkeit der langsamen Phase

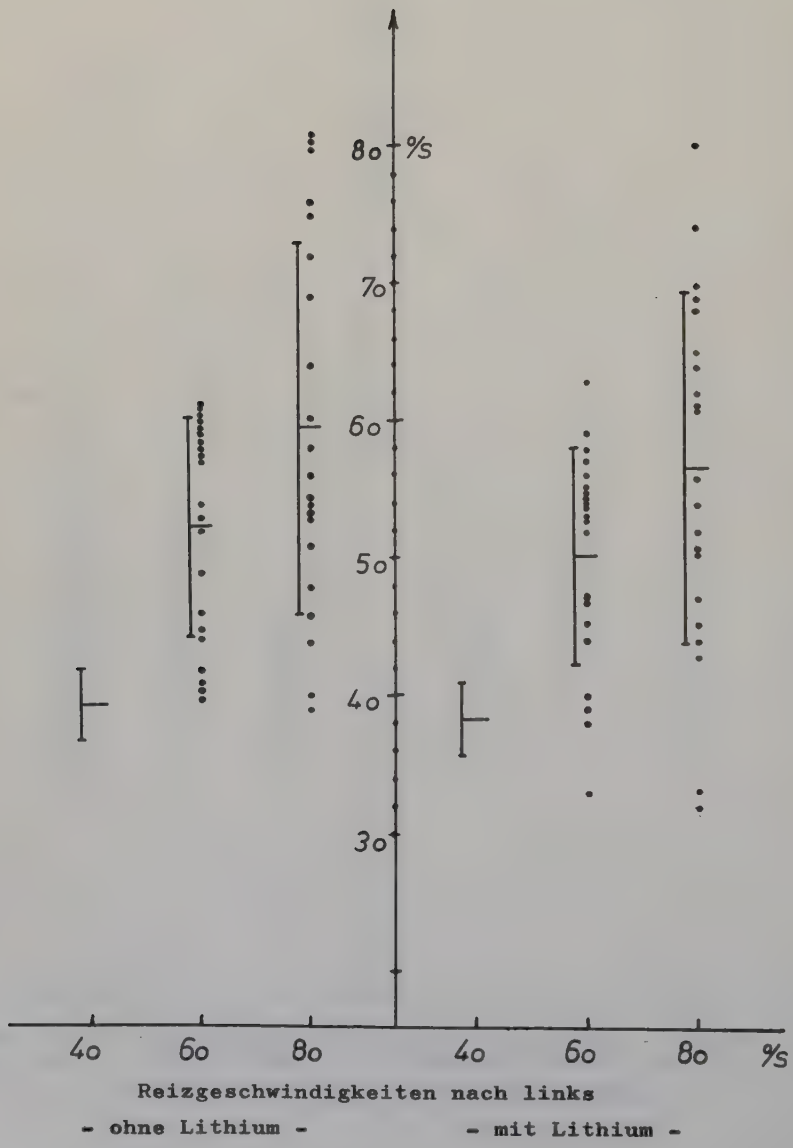
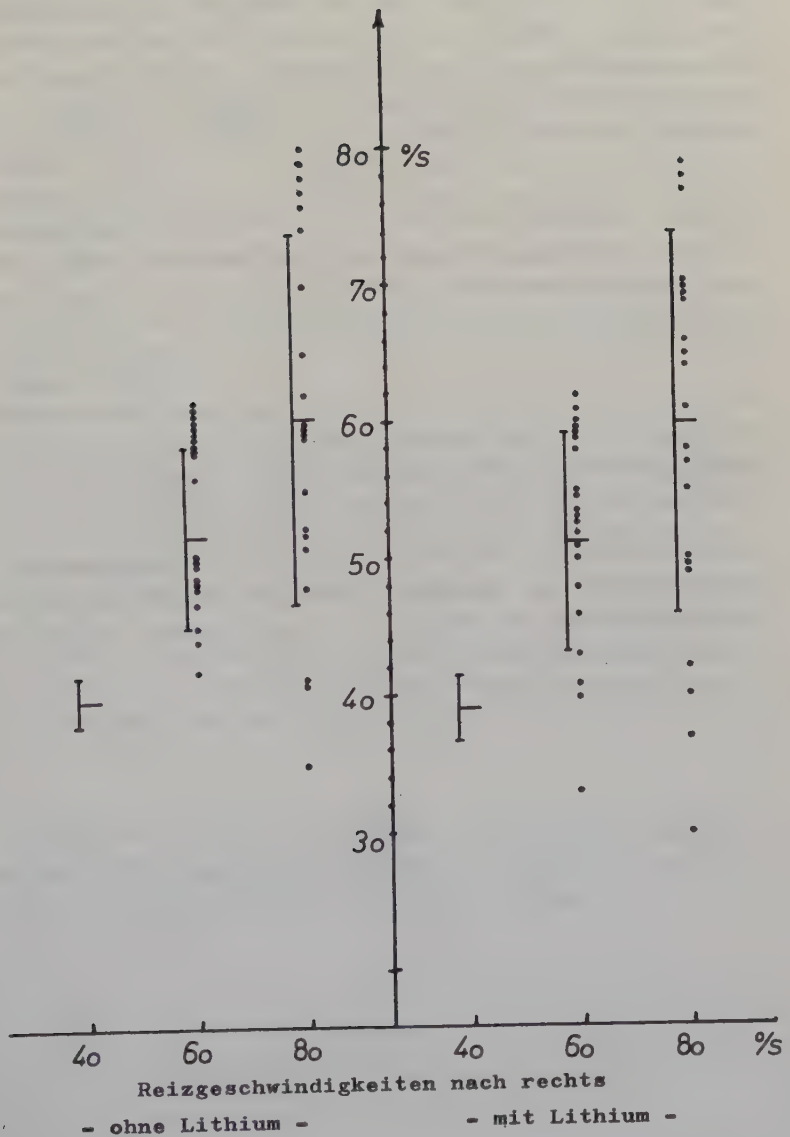


Abb. 8 Maximale Geschwindigkeit der langsamen Phase



2. Kurvenverläufe vor Lithiumgabe

Die durchschnittliche Frequenz der Nystagmuszuckungen nimmt von 3,23 Hz (links) und 3,14 Hz (rechts) bei einer Streifengeschwindgikeit von 40 °/sec auf 3,48 Hz (links) und 3,43 Hz (rechts) bei 60°/sec zu. Bei der höchsten Reizgeschwindigkeit mit 80°/sec nimmt die Nystagmusfrequenz beidseits nicht weiter zu, sondern es zeigen sich abnehmende Tendenzen (Abb. 1 und 2; Seite 26 und 27).

Ähnlich verhalten sich die Amplitude und Stärke des Nystagmus: auch dabei finden sich die maximalen Werte bei der Reizgeschwindigkeit von 60°/sec (Abb. 3, 4 und 5, 6; Seite 28 bis 31).

Die maximale Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase stimmt bei einer Reizgeschwindigkeit von 40°/sec gut mit dieser überein, bleibt aber bei 60°/sec und noch mehr bei 80°/sec hinter dem Reizmuster zurück.

Im Unterschied zu den anderen Parametern nimmt die Geschwindigkeit der langsamen Phase bei der größten Reizgeschwindigkeit von 80°/sec aber noch weiter zu (Abb. 7 und 8; Seite 32 und 33).

3. Kurvenverläufe unter Lithiumtherapie

Das Verhalten der Frequenzen und der maximalen Geschwindigkeiten der langsamen Phase stellt sich wie bei der Voruntersuchung dar:

Die Frequenz nimmt bis zur Reizgeschwindigkeit von 60°/sec zu, um dann bei 80°/xec minimal abzunehmen. Die Winkelgeschwindigkeit der langsamen Phase nimmt laufend mit der Reizgeschwindigkeit zu, bleibt aber immer weiter hinter dieser zurück.

Die Stärke des Nystagmus und seine mittlere Amplitude nehmen dagegen mit steigender Reizgeschwindigkeit durchgehend noch zu.

Vergleicht man die Kurvenverläufe dieser Untersuchung mit denen anderer Untersuchungen (MACKENSEN, 71; GRÜTTNER, 42), so werden ähnliche Kurvenzüge von den Autoren beschrieben.

Absolute Werte sind beim optokinetischen Nystagmus nur bei identischen Untersuchungsbedingungen vergleichbar; da diese aber von Institut zu Institut variieren, haben wir darauf verzichtet.

Auf absolute Ergebnisse, Standardabweichungen, Unterschiede und deren Signifikanz wird im statistischen Teil dieser Arbeit (Seite 39) eingegangen werden.

4. Vergleich der Kurvenverläufe ohne und mit Lithium

a) Die Stärke des Nystagmus nimmt bei allen Reizgeschwindigkeiten unter Lithium ab (2 % bis 6,24 %).

b) Die maximale Geschwindigkeit der langsamen Phase nimmt bei allen Reizgeschwindigkeiten unter Lithium ab (2,27 % bis 5,66 %).

c) Die Durchschnittsamplitude nimmt bei allen Reizgeschwindigkeiten unter Lithium ab (2,07 % bis 8,94 %).

d) Das Verhalten der Frequenzen zeigt keine einheitliche Tendenz, man findet Veränderungen zwischen +2,5 % und -0,45 %.

e) Die Stärke des optokinetischen Nystagmus und die mittlere Amplitude nehmen unter Lithium auch bei der höchsten Reizgeschwindigkeit von 80°/sec weiter zu.

f) Auftretende Unterschiede scheinen sich bei der Reizgeschwindigkeit von 60°/sec am deutlichsten abzuzeichnen.

Ein statistischer Vergleich der Ergebnisse a) bis d) wird durchgeführt (Seite 39 und 40).

5. Zur Seitengleichheit des Nystagmus

Vergleicht man die Mittelwerte der vorliegenden Untersuchungen durch Bildung des Quotienten Linksnystagmus/Rechtsnystagmus, so zeigt:

a) die Stärke eine durchgehende, geringe Linksbetonung (Links/Rechts bis 1,02).

b) Die Amplitude scheint auch mehr nach links (0,99 bis 1,03),

c) die Frequenz dagegen gering mehr nach rechts (0,97 bis 1,01) zu tendieren.

d) Bei der maximalen Geschwindigkeit der langsamen Phase findet sich durchgehend eine geringe Rechtsbetonung (0,96 bis 0,99).

Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, daß hier nur die Mittelwerte aller Patienten verglichen werden und die Häufigkeitsverteilung des Rechts- und Linksnystagmus sowie die quantitativen Einzelunterschiede dabei nicht berücksichtigt sind.

Auf die geringfügigen Seitenunterschiede soll hier nicht näher eingegangen werden, da sie für die Fragestellung dieser Arbeit nicht relevant sind.

Angemerkt sei hier, daß MACKENSEN (70) sowie LEHNERT und LANGE (67) bei ihren differenzierten Untersuchungen zur Seitenungleichheit des Nystagmus keine sichere Seitenbevorzugung finden konnten.

Individuelles Überwiegen des optokinetischen Nystagmus bis zu 20 % Seitendifferenz findet sich bei Gesunden in 95 % aller Fälle einer größeren Untersuchungsreihe (ZUMPFE, 135).

Bei unseren ausgewerteten Nystagmogrammen bleiben alle Seitendifferenzen bei der Winkelgeschwindigkeit unter 20 %.

Bei der Stärke des Nystagmus treten vereinzelt größere Seitendifferenzen auf, die jedoch nie durchgehend bei allen Reizgeschwindigkeiten wiederkehren.

II. Statistik

Um die aufgetretenen Veränderungen der Nystagmusparameter unter Lithiumtherapie auf ihren statistisch gesicherten Unterschied zu prüfen, wurden an der Abteilung für Medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Tübingen jeweils gepaarte t-Teste durchgeführt. Dies unter der Voraussetzung, daß die auftretenden Einzeldifferenzen einer Normalverteilung unterliegen.+

ERGEBNISSE:

a) Die minimalen Änderungen der Frequenz bei allen Reizgeschwindigkeiten ergaben erwartungsgemäß hohe P-Werte.

b) Die maximale Winkelgeschwindigkeit der langsamen Phase zeigte bei 40°/sec und 60°/sec P-Werte zwischen 5,5 % und 11,2 %; bei 80°/sec lagen sie noch höher.

c) Die Stärke des Nystagmus ergab bei der niedrigen und mittleren Reizgeschwindigkeit ähnliche P-Werte: 5,6 % bis 13 %; auch hier waren die P-Werte bei 80°/sec größer.

Die sowohl bei der Stärke als auch der langsamen Phase des Nystagmus aufgetretenen Differenzen der Mittelwerte waren somit auf dem 5 %-Niveau nicht signifikant und müßten als Zufallswahrscheinlichkeit gedeutet werden. Wegen den teilweise grenzwertigen P-Werten interpretieren wir diese Abnahme als Tendenz.

+Herrn Prof. Dietz vom Biometrischen Institut bin ich für die statistische Beratung, Frl. Dipl. Inf. d. Med. Pietsch und Herrn Eichenseher für die Aufstellung und Durchführung des Programms zu Dank verpflichtet.

d) Die Durchschnittsamplitude, als Quotient aus Stärke und Frequenz berechnet, ergab für 40^{o}/sec und 60^{o}/sec bei Reizrichtung nach rechts signifikante Unterschiede: P = 3,3 % bzw. 1,8 %. Da bei der Reizung nach links bei den entsprechenden Geschwindigkeiten die Differenzen nicht signifikant waren (P = 20,6 % bzw. 8,3 %) interpretieren wir auch diese Abnahme als Tendenz.

Die durchgehenden höheren P-Werte bei der größten Reizgeschwindigkeit von 80^{o}/sec sind durch die dabei zu beobachtende Zunahme der Streuung erklärbar. (Siehe dazu Abb. 1 bis 8 auf den Seiten 26 bis 33).

D. D I S K U S S I O N

I. Methodenkritik

Das Ruhepotential der Augen, das der ENG-Ableitung zugrunde liegt, ist nicht absolut konstant, sondern schwankt in Abhängigkeit von Licht- und Dunkeladaptation (MILES, 78; KOLDER, 58): bei der Dunkeladaptation tritt eine Potentialverminderung auf, die ihren Gipfel etwa 10 Minuten nach der Beleuchtungsänderung erreicht.

KRIS (63) konnte Potentialunterschiede beobachten, deren Differenz in Abhängigkeit vom Wachheitszustand bis zu 50 % betrug.

Deshalb wurde bei unserer Untersuchung versucht, die zu vergleichenden Ableitungen unter den gleichen Bedingungen durchzuführen (Tageszeit, Adaptation). Auf Potentialschwankungen der Haut durch Transpiration, Überlagerungen von EEG-Potentialen, Lidschläge, Lidflattern und Myogramme des Orbicularis oculi wurde bei der Aufzeichnung und Auswertung geachtet.

Versuchsanordnung, Apparaturen und der Untersuchungsgang blieben gleich; die Auswertung der Elektronystagmogramme erfolgte durch die selbe Person.

Bei Einhaltung konstanter Untersuchungsbedingungen stellt die Elektronystagmographie eine Methode dar, Einflüsse auf das Zentralnervensystem zu beschreiben und Vergleiche durchzuführen.

Im Idealfall wäre die veränderte Lithiumkonzentration in den Kompartimenten der einzige variable Parameter, der den optokinetischen Nystagmus eventuell beeinflußt. Dieses vereinfachte Modell haben wir der vorliegenden Untersuchung zugrundegelegt.

Ein Teil der Patienten erhielt zum Lithium noch Neuroleptika oder Thymoleptika. Eventuelle Interaktionen werden nicht berücksichtigt.

ABRAMS and TAYLOR (1) fanden im EEG bei einer Kombination von Lithium und Haloperidol nicht mehr EEG-Abnormitäten als bei der Gabe der Einzelsubstanzen.

GABRIEL et al. (37) berichteten über eine Patientin, bei der unter Lithium- und Nortriptylingabe wiederholt in unerwarteter Weise deutliche extrapyramidale parkinsonähnliche Behinderungen auftraten. Dies dürfte ein Sonderfall sein, da extrapyramidale Syndrome unter antidepressiver Therapie zu den Seltenheiten gehören (ANGST, 6).

Bei unseren untersuchten Patienten gehen wir davon aus, daß die zusätzliche Medikation zwischen den erfolgten ENG-Aufzeichnungen nicht verändert wurde.

II. Elektronystagmographische Untersuchungen als Indikator pharmakologischer Einflüsse

Nach JUNG (53), MITTERMAIER (80), DUENSING (31) und anderen ist der zentrale optisch-vestibuläre Integrationsapparat in der Formatio reticularis des Rhombencephalons lokalisiert. Experimentell erzeugte Nystagmuszuckungen sind ein Teil der optisch-vestibulären Gesamtmotorik.

Zahlreiche Pharmaka und toxische Substanzen greifen weitgehend isoliert am Vestibularsystem an. Als typisches Beispiel lassen sich Streptomycin-Schädigungen des Vestibularis anführen, bei denen es zu einer starken Abschwächung bis Auslöschung des vestibulären Nystagmus kommt. In diesen Fällen ist der zentrale Integrationsapparat der Formatio reticularis nicht betroffen, so daß der optokinetische Nystagmus ungestört bleibt (SOYKA, 118).

Andere Stoffe wie Äthylalkohol, Barbiturate und Tranquilizer beeinflussen das gesamte Zentralnervensystem. Hier ist neben dem vestibulären auch der optokinetische Nystagmus gestört bzw. verändert. BOCHENEK et al. (16) konnten bei Probanden unter Alkoholeinfluß eine signifikante Abnahme der Nystagmusfrequenz sowie der Gesamtamplitude des optokinetischen Nystagmus finden.

Bei Diazepamapplikation zeigte sich eine signifikante Abnahme der Gesamtamplitude, jedoch nicht der Frequenz. Eine Kombination von Alkohol und Diazepam ergab eine größere Dämpfung des opto-vestibulären Systems (Abnahme der Frequenz und der Gesamtamplitude) als Alkohol allein (BOCHENEK and MACKOWIECKA, 17).

Neuroleptika zeigen, ohne an eine hypnotische Wirkung gekoppelt zu sein, einen charakteristischen Dämpfungseffekt, der von der Dosis abhängig ist und sich sowohl auf den optokinetischen als auch den vestibulären Nystagmus er-

streckt. Dabei entspricht das Ausmaß dieses Effektes der klinisch-neuroleptischen Wirksamkeit der einzelnen Pharmaka.

Bei Substanzen, die ausgesprochene kataleptische Effekte (z.B. Bulbocapnin) oder antiemetische Effekte (z.B. Vomex-A^{R}) entfalten, ohne neuroleptisch zu wirken, läßt sich nach SOYKA (118) nur ein deutlich schwächerer und inkonstanter Dämpfungseffekt nachweisen.

Elektronystagmographische Untersuchungen über den Lithiumeinfluß auf das optisch-vestibuläre System liegen unseres Wissens bisher nicht vor.

III. Aspekte der Lithiumwirkung

Als leichtestes Metall der 1. Gruppe im Periodensystem der Elemente ist Lithium physikochemisch eng mit Natrium und Kalium verwandt, die bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Membranpotentialen eine entscheidende Bedeutung haben.

Über den Wirkungsmechanismus dieses Kations existiert noch keine einheitliche Hypothese, ebensowenig wie es bis heute keine befriedigende Hypothese über die Entstehung manisch-depressiver Phasen gibt.

Es liegt eine Fülle von Untersuchungen über eine große Anzahl von Prozessen vor, die durch Lithium beeinflußt werden, u.a.:

1. Veränderungen im Elektrolythaushalt

Lithium dringt in die Zelle ein und kann die physiologische Wirkung von Natrium übernehmen (GIACOBINI, 40). Zwischen Lithium- und Kaliumionen besteht ein kompetitiver Verdrängungsmechanismus an der erregbaren Zellmembran (PLOEGER and DEN HERTOG, 93). Lithium steigert die Phosphataufnahme im Rattenmuskel (PLENGE et al., 92) und führt beim Menschen zu einer Abnahme des Serumphosphats (VENDSBORG and RAFAELSEN, 128).

Da der Ionenradius von Lithium dem von Magnesium annähernd gleicht, wird von RAFAELSEN et al. (95) eine Aktivitätsänderung bei von Magnesium aktivierten Enzymen diskutiert; die selben Autoren weisen auch auf die Ähnlichkeit der elektrischen Ladungsdichte bei Lithium- und Kalziumionen hin.

Dem Einfluß der Elektrolyte auf die Aktivität der Zell-

membran-ATPase kann nach LEHMANN (66) in Abhängigkeit vom Ausgangsniveau eine wesentliche Bedeutung für den prophylaktischen Lithiumeffekt zukommen.

2. Hormone, Glucosestoffwechsel und biogene Amine

Lithium verändert die circadiane Rhythmik der Cortisolausscheidung (PLATMAN and FIEVE, 91) und bewirkt eine Neueinregelung. Auch die Blutspiegel von Tyrosin und Renin sowie Stimmung und Antrieb zeigen in der depressiven Phase einen anderen Tagesgang. Nach ENGELMANN und PFLUG (33) beruht der therapeutische Lithiumeffekt bei Depressionen möglicherweise auf einer Beeinflussung der Tagesrhythmen, die als Ausdruck gekoppelter Oszillationen angesehen werden. Dabei könnte Lithium den Kopplungsfaktor aber auch bestimmte Oszillatoren beeinflussen.

Der Kohlenhydratstoffwechsel wird durch Zunahme der Glucoseaufnahme in die menschliche Zelle beeinflußt (VENDSBORG and RAFAELSEN, 128), Lithium zeigt bei zahlreichen Versuchen insulinähnliche Effekte (BIRCH, 14).

Nach Lithiumgabe findet man einen vermehrten intrazellulären Abbau von Katecholaminen, der sich im Anstieg desaminierter Produkte äußert und zu einer geringeren Verfügbarkeit von Noradrenalin am Rezeptor führt (SCHILDKRAUT et al., 103; HASKOVEC und RYSANEK, 45).

Dazu passen auch die Befunde von KISELAVA (57), die eine Zunahme der Monoaminoxidase-Aktivität bei in vitro-Versuchen an Rattenhirnen ergaben. In diesem Zusammenhang sind die Beobachtungen von SULLIVAN et al. (12) interessant, die bei "non-respondern" eine signifikant erniedrigte Thrombozyten-Monoaminoxydase-Aktivität im Vergleich zu "respondern" und einer Normalgruppe beobachten konnten.

Dieser Lithiumeffekt spricht für eine verringerte Verfügbarkeit des funktionellen Noradrenalinpools, dazu würden auch die therapeutischen Erfolge mit Lithium bei der Beeinflussung tardiver Dyskinesien und der Chorea Huntington passen (DALEN, 22; MATTSSON, 75), bei denen ein Überangebot von Katecholaminen am Rezeptor angenommen wird.

Im Kaninchenhirn senkt Lithium die Aktivität des zyklischen AMP ("second messenger") durch Hemmung der Adenylcyclaseaktivität (BERNDT, 13), im Gegensatz dazu führen Antidepressiva durch Hemmung der Phosphodiesterase zu einer Zunahme des c-AMP (RAMSDEN, 96).

Lithiumeinflüsse auf das dopaminerge-cholinerge Gleichgewicht, das gabaerge System und den Serotoninstoffwechsel werden diskutiert.

Diese nur unvollständigen Aspekte zur Wirkungsweise des Lithiums sollen die verschiedenen Wege andeuten, auf denen man versucht, die Lithiumwirkung zu verstehen. Die Vielzahl der Befunde läßt sich nur sehr schwer in einen Zusammenhang bringen.

Bei RAFAELSEN et al. (95) findet sich folgende Hypothese:

a) Wirkung von Lithium auf den Elektrolytstoffwechsel.

b) Dieser Effekt läßt sich mit der Wirkung auf biogene Amine integrieren.

c) Lithium wirkt durch Membranstabilisierung und/oder durch Interferenz mit Magnesium bei einem oder mehreren Enzymen.

d) Es wird an eine Membrandysfunktion als grundlegenden Defekt bei manisch-depressiven Zuständen gedacht.

3. Funktionsabläufe im ZNS

Über EEG-Veränderungen bei Lithiumintoxikationen, die durch Überdosierung von Lithiumchlorid als diätetische Substitution bei Natriumrestriktion auftraten, berichteten schon 1949 CORCORAN et al. (21).

EEG-Veränderungen im therapeutischen Serumbereich beschreiben verschiedene Autoren (HELMCHEN und KANOWSKI, 46; MAYFIELD and BROWN, 76; HENINGER, 47).

Dabei scheinen die EEG-Anomalien mehr von der individuellen Disposition als vom therapeutischen Lithiumspiegel abhängig zu sein:

vermehrte langsame Wellen aus dem Theta- und Deltabereich;
verringerte Häufigkeit der Alpha-Wellen;
fokale Betonungen;
vermehrte Anzahl langsamer Wellen mit dominierenden Frequenzen von 4 bis 6 / sec;
hohe Amplituden der langsamen Wellen bis zu 200 Mikrovolt;
paroxysmale Tätigkeit mit gelegentlich steilen Wellen und SW-Komplexen.
(CHRISTIAN, 20; SCHOU, 106; SPATZ et al., 119; ZERBI et al., 134).

Zur Erklärung dieser abnormen Elektroenzephalogramme sind Tierversuche herangezogen worden. DELGADO and DE FEUDIS (24) applizierten bei Affen Lithiumchlorid im Bereich des Hippocampus und des Nucleus amygdalae und konnten dann konstant langsame, steile biphasische Wellen ableiten. Gleichzeitig verminderte sich die Aggressivität und Unruhe der Affen.

Lithium hat wahrscheinlich eine direkte Wirkung auf die retikuläre Substanz des Thalamus (ANDREANI et al., 5) und auf das limbische System.

Weiter wird auch eine Störung des zentralen Ionenaustauschmechanismus diskutiert (MAYFIELD and BROWN, 76).

BENTE (12) und ROTH (100) sehen die episodischen Abflachungen der Grundaktivität mit intermittierender, gelegentlich basal betonter Einstreuung flacher Theta- und Delta-Wellen als Ausdruck von Vigilanzstörungen an.

SHAGASS and SCHWARTZ (112) zeichneten nach peripherer Nervenreizung das "evoked potential" im EEG auf und fanden dabei bei Depressionen eine starke Abweichung vom Normverlauf; direkt nach einem Reiz war die volle Erregbarkeit für einen zweiten Reiz für längere Zeit unterdrückt. Mit der klinischen Besserung näherte sich die Erregbarkeit wieder kontinuierlich der Norm.

GARTSIDE et al. (39) fanden ähnliche reversible Veränderungen der cortikalen Erregbarkeit; die zweite Antwort im definierten Intervall fiel unter Lithium deutlich geringer aus.

HENINGER (48) verglich somatosensorische, auditive und visuelle cortikale Reaktionspotentiale vor sowie unter Lithiumbehandlung. Dabei nahm die Amplitude der frühen positiven Komponenten bei der somatosensorischen und auditiven Reaktion unter Lithium zu.

Interessant ist, das SALETU (102) und SHAGASS (111) unter Phenothiazine, minor tranquilizer, Antidepressiva, Barbiturate und Alkohol keine Zunahme der somatosensorischen Reaktion fanden.

Über Beeinträchtigung von Vigilanz und Leistung während der Lithiumbehandlung berichten MÜLLER-OERLINGHAUSEN et al. (85). Mit psychometrischen und psychophysiologischen Tests fanden sie bei Patienten wie auch bei gesunden Versuchspersonen unter Lithiumeinnahme eine beträchtlich erniedrigte Konzentrationsleistung.

Aus den EEG-Ableitungen ergab sich dabei für beide Grup-

pen eine Vigilanzminderung bis zum Stadium B3 oder C entsprechend der Einteilung von Head oder Bente.

ASCHAYERI et al. (8), SMALL et al. (117) fanden bei gesunden Probanden unter Lithium psychopathologische Symptome: Antriebsverminderung, Gleichgültigkeit, herabgesetzte emotionale Schwingungsfähigkeit, Einschränkung des Gedankenflusses und Müdigkeit. Auf die Einengung des Lebens und den Verlust an Persönlichkeit bei Lithiumlangzeittherapie wies ARNOLD (7) hin.

Die Bedeutung neurosepsychologischer Faktoren für einen Erfolg der Lithiumdauerbehandlung untersuchten RÜGER (101) und MÜLLER-OERLINGHAUSEN et al. (86). Sie berichten über Akzentverschiebungen in der Persönlichkeitsstruktur während der Lithiumtherapie, die sich durch neue Verhaltens- und Erlebnismöglichkeiten, bedingt durch die pharmakogene Suppression der depressiven Phasen, ergaben.

Die bei Lithiumintoxikation zu beobachtenden Symptome wie: verwaschene Sprache, Tremor, Rigor, erhöhter Muskeltonus, gesteigerte Eigenreflexe, Streckkrämpfe der Arme und Beine, faszikuläre Zuckungen der Muskulatur sowie regelrechte epileptische Anfälle (RADOMSKI et al., 94; SCHOU, 107; KOUFEN und CONSBRUCH, 62) weisen auf zentrale wie periphere Lithiumeffekte hin.

Neben den beschriebenen epileptischen Anfällen bei Lithiumintoxikation berichten LAUTER und MIDDELHOFF (65) sowie HELMCHEN und KANOWSKI (46) über erstmaliges Auftreten epileptischer Anfälle ohne Zeichen der Intoxikation.

Eine Gesamtschau der Lithiumwirkung auf das Nervensystem ist bisher nicht möglich, denn dazu ist die Wirkung der Lithium-Ionen viel zu komplex.

Im ZNS scheint Lithium nach den vorliegenden Untersuchungen sowohl hemmende wie auch erregende Mechanismen gleichzeitig beeinflussen zu können.

Eine wesentliche Alteration in der Balance des optovestibulären Systems scheint aber unter Lithium nicht stattzufinden.

IV. Abschließende Betrachtung

Der optokinetische Nystagmus beruht auf komplizierten zentralnervösen Integrationsvorgängen und läßt sich nicht auf ein einfaches Regelsystem reduzieren, obwohl wir ihn durch periphere Parameter beschreiben.

Beim Stiernystagmus ("gaze nystagmus") werden nach BLACKWOOD et al. (15) Afferenzen von der Macula sowie der peripheren Retina zum occipitalen Sehfeld übertragen, um von dort über die Substantia reticularis zu den Augenmuskelkernen zu gelangen und die langsame Nystagmusphase einzuleiten.

Impulse, die zum frontalen Augenfeld übermittelt werden, gelangen von dort auf eigenen Projektionsbahnen zu den Augenmuskelkernen und beeinflussen die schnelle Phase des Nystagmus. Für diese Bewegung ist das maculäre Sehen von Bedeutung.

LANG and CSAPODY (64) fanden bei Patienten mit Verletzungen der Frontalregion Nystagmusveränderungen, die denen bei maculären Defekten glichen. Bei Verletzungen der occipitalen Augenfelder verhielt sich der Nystagmus dagegen ähnlich wie bei ausgefallener peripherer Retina (Röhrensehen).

Augenbewegungsstörungen bei Kleinhirnbrückenwinkeltumoren, die zu einer Minderung des optokinetischen Nystagmus nach kontralateral führen, beschreiben v.REUTERN und DICHGANS (97), wobei als wahrscheinliche Ursache eine flocculäre Kleinhirnschädigung angenommen wird.

Das Kleinhirn, insbesondere der Flocculus, ist nach tierexperimentellen Studien für eine reizadäquate Folgebewegung und den optokinetischen Nystagmus notwendig (TAKEMORI and COHEN, 122).

Für die Regelbewegungen des Auges stellte VOSSIUS (129) ein Flußdiagramm vor, das die Netzhaut, höhere Zentren, vestibuläre Einflüsse, Augenmuskelkerne mit dem hinteren Längsbündel sowie die Augenmuskeln mit ihren Propriorezeptoren umfaßt.

Das supranucleäre pontine Blickzentrum (JUNG, 53; WALLACE, 130), als Schaltzentrum des optisch-vestibulären Systems in der Formatio reticularis von Brücke und Mittelhirn gelegen und den Augenmuskelkernen vorgelagert, empfängt vielfältige Impulse aus dem gesamten ZNS.

Wollte man diese Einflüsse und ihre Steuerung auch noch regeltechnisch beschreiben, so wäre dies nur durch eine Vermanschung mehrerer Regelkreise möglich, deren genaue Verläufe und Verknüpfungen allerdings zum Teil noch gar nicht gesichert sind.

In der vorliegenden Untersuchung zeigt die therapeutische Lithiumapplikation also Ergebnisse, die am Effektor als tendentielle Abnahme der Winkelgeschwindigkeit, der Durchschnittsamplitude und der Stärke des Nystagmus imponieren. Die Frequenz bleibt dagegen durchgehend konstant.

Dieses Verhalten der Frequenz spricht eigentlich gegen eine Vigilanzverminderung beim optokinetischen Nystagmus unter Lithiumtherapie, die MÜLLER-OERLINGHAUSEN et al. (85) bei elektroencephalographischen Untersuchungen beobachten konnten. Ob die Abnahme der langsamen Phase sowie - bei gleichbleibender Frequenz - eine entsprechende Verminderung der mittleren Amplitude und der Stärke des Nystagmus überhaupt auf einen zentralen Lithiumeffekt hinweist, muß offenbleiben.

Diese Abnahme könnte ebensogut mit einer direkten Wirkung auf die Augenmuskeln bzw. deren Muskel- und Sehnenspindeln erklärt werden.

Die meisten Untersuchungen deuten darauf hin, daß Lithium im Wechselspiel der Elektrolyte zur Aufrechterhaltung des Membranpotentials eine dominierende Funktion übernehmen kann, die für die Reizleitungs- und Übertragungsmechanismen der Nervenzelle von Bedeutung ist.

Die vielfältigen Wirkungen, die Lithium am ZNS zeigt und von denen einige in dieser Arbeit angeführt wurden, lassen noch keine integrierende Hypothese zu, dafür sind die Lithiumeffekte und neuronalen Verknüpfungen im ZNS viel zu komplex.

Auch die Frage, ob Lithium systemlabilisierend oder stabilisierend wirkt, ist noch nicht endgültig beantwortet. Den von ERWIN et al. (34) beobachteten Erfolgen mit Lithiumacetat bei schwer einstellbaren Epileptikern stehen die Beschreibungen von LAUTER und MIDDELHOFF (65) sowie HELMCHEN und KANOWSKI (46) gegenüber, die vom erstmaligen Auftreten epileptischer Anfälle unter therapeutischen Lithiumkonzentrationen berichten.

Daß Lithium die Erregungsabläufe und zentrale Rhythmen beeinflussen kann, wurde an mehreren Beispielen gezeigt. Dabei kann die Zunahme eines Parameters sowohl durch Dämpfung hemmender Mechanismen wie auch durch Förderung erregender Systeme erfolgen.

Weitere Erkenntnisse über die zentrale Wirkung therapeutischer Lithiumkonzentrationen bringen vielleicht ähnliche Untersuchungen, die auch die schnelle Phase des optokinetischen Nystagmus berücksichtigen, sowie die Beobachtung vestibulärer und calorischer Nystagmusphänomene und deren Veränderung unter Lithium.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In einer "pilot-study" wurde bei 21 psychiatrischen Patienten der Universitäts-Nervenklinik Tübingen (14 weibl., 7 männl.) im Alter von 23 bis 59 Jahren (Durchschnittsalter 40 J.) vor und 14 - 19 Tage nach Beginn einer Therapie mit Lithiumsalzen der optokinetische Nystagmus elektronystagmographisch registriert.

Die Versuchsanordnung entsprach im wesentlichen der, wie sie von JUNG (53) beschrieben worden war. Verglichen wurden die Parameter: Frequenz, Stärke, Durchschnittsamplitude sowie die maximale Geschwindigkeit der langsamen Phase bei Drehgeschwindigkeiten des Streifenmusters von 40°/sec, 60°/sec und 80°/sec nach links und rechts.

Dabei nahmen die Durchschnittsamplitude, die maximale Geschwindigkeit der langsamen Phase sowie die Stärke des Nystagmus bei allen Reizgeschwindigkeiten ab, in der statistischen Untersuchung wurden diese Unterschiede als Tendenz gewertet.

Die Frequenz des Nystagmus blieb dagegen durchgehend konstant. Dies wurde in der Diskussion als Argument gegen eine Vigilanzverminderung unter Lithiumsalzen angeführt. Da die Abnahmetendenzen der anderen Parameter auch auf periphere Mechanismen zurückzuführen sein könnten, bedarf die Abklärung dieser Phänomene weiterer Untersuchungen. Eine wesentliche Alteration in der Balance des optovestibulären Systems findet sich aber unter Lithium nicht.

Aus der Literatur werden Beispiele angeführt, die die Einflußmöglichkeiten der Lithiumionen auf Membranvorgänge und Funktionsabläufe des zentralen Nervensystems belegen.

F. L I T E R A T U R S T E L L E N

1. ABRAMS, R. and M.A. TAYLOR: EEG Observations During Combined Lithium and Neuroleptic Treatment. Am. J. Psychiat. 136, pp 336-337 (1979)

2. ALBERT, H.H.v.: Die Elektronystagmographie in der Neurologie. Münch. Med. Wschr. 119, pp 721-726 (1977)

3. ALTAMURA, A.: Therapeutic attempts with lithium in young drug addicts. Acta Psychiat. Scand. 52, pp 312-319 (1975)

4. AMINOFF, M.J. and J. MARSHALL: Treatment of Huntington's chorea with lithium carbonate. Lancet 1974 I, pp 107-109

5. ANDREANI, G., G.E. CASELLI e G. MARTELLI: Rilievi clinici ed elettroencefalografici durante il trattamento con sali di litio in malati psichiatrici. G. Psichiat. Neuropatol. 86, pp 273-328 (1958)

6. ANGST, J.: Tofranil Bern: Stämpfli 1970

7. ARNOLD, O.H.: Weitere Beobachtungen zum "automatenhaften Dasein" unter Lithium-Langzeit-Therapie. Arzneimittelforschung 24, pp 1125-1127 (1974)

8. ASCHAYERI, H., W. BECKER und S. BOCKENHEIMER: Wirkung von Lithium bei gesunden Probanden im Selbstversuch. Nervenarzt 48, pp 575-577 (1977)

9. BAASTRUP, P.C. and M. SCHOU: Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. Arch. gen. Psychiat. 16, pp 162-172 (1967)

10. BARANY, R.: Zur Klinik und Theorie des Eisenbahnnystagmus. Arch. Augenheilk. 88, pp 139-142 (1921)

11. BARCAI, A.: Lithium in adult anorexia nervosa. Acta Psychiat. Scand. 55, pp 97-101 (1977)

12. BENTE, D.: Das EEG bei endogenen Psychosen.
Zbl. ges. Neurol. Psychiat. 170, p 3 (1973)

13. BERNDT, S.F.: Effects of Lithium on c-AMP metabolism in rat brain.
Arch. Pharmacol. Suppl. 271, R4 (1973)

14. BIRCH, N.J.: Metabolic effects of lithium.
In: Johnson F. and E. Johnson (ed): Lithium in medical practice.
Lancester (Engl.): MTP Press 1978, pp 89-114

15. BLACKWOOD, W., M.R. DIX and P. RUDGE: The cerebral pathways of optokinetic nystagmus: a neuro-anatomical study.
Brain 98, pp 297-308 (1975)

16. BOCHENEK, Z. and R. MAKOWIECKA: Vestibular and optokinetic responses to diazepam and alcohol.
Acta Medica Polona 15, pp 117-126 (1974)

17. BOCHENEK, Z., R. MAKOWIECKA and G. JANCZEWSKI: The influence of alcohol on vestibular and optokinetic reactions recorded electronystagmographically.
Acta Medica Polona 13, pp 417-426 (1972)

18. BUYS, E.: Über die Nystagmographie beim Menschen.
Zbl. Ohrenheilkunde 9, pp 57-65 (1910)

19. CADE, J.F.J.: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement.
Med. J. Australia 36, pp 349-352 (1949)

20. CHRISTIAN, W.: Klinische Elektroencephalographie.
2. Auflage, Stuttgart: Thieme 1975, pp 355-361

21. CORCORAN, A., C. TAYLOR and L.H. PAGE: Lithium poisoning from the use of salt substitut.
J. Am. Med. Ass. 139, pp 685-688 (1949)

22. DALEN, P.: Lithium in Huntington's chorea and tardive dyskinesia.
Lancet 1973 I, pp 107-108

23. CECHER, H. und I. SONNTAG: Störungen des optokinetischen Nystagmus durch zervikale Irritation.
Z. Laryng.-Rhin.-Otol. 45, pp 791-807 (1966)

24. DELAGO, J.M.R. and F.V. DE FEUDIS: Effects of lithium injection into the amygdala and hippocampus of awake mokeys.
Exp. Neurol. 35, pp 255-267 (1969)

25. DICHGANS, J., B. NAUCK und B. BROOKS: Blickbewegungen mit sichtbarem Fixationsziel, intendierte Blickbewegungen im Dunkeln und nach Lidschluß. Beziehungen zu den raschen Phasen des optokinetischen und vestibulären Nystagmus.
Pflügers Archiv 312, R 143 (1969)

26. DICHGANS, J., B. NAUCK and E. WOLPERT: The influence of attention, vigilance and stimulus area on optokinetic and vestibular nystagmus and voluntary saccades.
In: Zikmund, V. (ed): The oculomotor system and brain function.
London: Butterworth 1973, pp 281-294

27. DICHGANS, J., B. KOLB und E. WOLPERT: Provokation optokinetischer Seitendifferenzen durch Einschränkung der Reizfeldbreite und ihre Bedeutung für die Klinik.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 219, pp 117-131 (1974)

28. DIX, M.R. and J.D. HOOD: Further observations upon the neurological mechanism of optokinetic nystagmus.
Acta otolaryng. 71, pp 217-226 (1971)

29. DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen.
7. Auflage, Basel: Geigy 1977

30. DODGE, R.: A mirror-recorder for photographing the compensatory movements of closed eyes.
J. Exper. Psychol. 4, pp 165-174 (1921)

31. DUENSING, F. und K.P. SCHAEFER: Die "locker gekoppelten" Neurone der Formatio reticularis des Rhombencephalons beim vestibulären Nystagmus.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 196, pp 402-420 (1957)

32. EIGENMANN, F. und H. BUERGI: Lithiumacetat, ein nützliches und gut verträgliches Thyreostatikum für ausgewählte Fälle für Hyperthyreose.
Schweiz. Med. Wochenschr. 108, pp 1850-1853 (1978)

33. ENGELMANN, W. und B. PFLUG: Rhythmische Aspekte der Lithiumwirkung.
In: Heimann, H. und B. Pflug (Hrsg.): Rhythmusprobleme in der Psychiatrie.
Stuttgart: G. Fischer 1978, pp 65-67

34. ERWIN, C.W., C.J. GERBER, S.D. MORRISON and J.F. JAMES: Lithium carbonate and convulsive disorders.
Arch. gen. Psychiat. 28, pp 646-648 (1973)

35. FERNANDEZ, C. and J.S. RIESCO-McCLURE: Studies on habituation of vestibular reflexes. V. The optokinetic nystagmus.
Ann. Otol. (St. Louis) 72, pp 336-345 (1963)

36. FOX, J.CH. and G. HOLMES: Optic nystagmus and its value in the localisation of cerebral lesions.
Brain 49, pp 333-371 (1926)

37. GABRIEL, E., M. KAROBATH und G. LENZ: Extrapyramidale Symptomatik bei Kombination der Lithium-Langzeittherapie mit Nortriptylin.
Nervenarzt 47, pp 46-48 (1976)

38. GARROD, A.B.: Gout and rheumatic gout.
London: Walton and Maberly 1859
Zitiert nach: Erwin et al.: Lithium carbonate and convulsive disorders.
Arch. gen. Psychiat. 28, pp 646-648 (1973)

39. GARTSIDE, I.B., O.C.J. LIPPOLD and B.S. MELDRUM: The evoked cortical somatosensory response in normal man and its modification by oral lithium carbonate.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 20, pp 382-390 (1966)

40. GIACOBINI, E.: The effect of lithium in the nerve cell.
Acta Psychiat. Scand. Supplement 207, pp 85-89 (1969)

41. GOETZEL, V., F. GRUNBERG and B. BERKOWITZ: Lithium carbonate in the management of hyperactive aggressive behavior of the mentally retarded.
Compr. Psychiatry 18, pp 599-606 (1977)

42. GRÜTTNER, R.: Experimentelle Untersuchungen über den optokinetischen Nystagmus.
Z. Sinnesphysiologie 68, pp 1-48 (1939)

43. GUENSBERGER, E. and I. ZUCHA: Some factors influencing the frequency of optokinetic nystagmus.
Activitas nervosa superior (Prag) 12, p 164 (1970)

44. HARTIGAN, G.P.: The use of lithium salts in affective disorders.
Brit. J. Psychiat. 109, pp 810-814 (1963)

45. HASKOVEC, L. und K. RYSANEK: Die Wirkung von Lithium auf den Metabolismus der Katecholamine und Indolalkylamine beim Menschen.
Arzneimittelforschung 19, pp 426-427 (1969)

46. HELMCHEN, H. und S. KANOWSKI: EEG-Veränderungen unter Lithiumtherapie.
Nervenarzt 42, pp 144-148 (1971)

47. HENINGER, G.R.: Lithium effects on cerebral cortical function in manic-depressive patients.
Electroenceph. cli. Neurophysiol. 27, p 670 (1969)

48. HENINGER, G.: Lithium carbonate and brain function. I. Cerebral-evoked potentials, EEG, and symptome changes during lithium carbonate treatment.
Arch. gen. Psychiat. 35, pp 228-233 (1978)

49. HOLMES, G.: The cerebral integration of the ocular movements.
Brit. med. J. 2, pp 107-112 (1938)

50. HÜLSE, M. und C.J. PARTSCH: Kurze Einführung in die Nystagmographie.
Freiburg i.B.: Tönnies 1973

51. JUNG, R.: Eine elektrische Methode zur mehrfachen Registrierung von Augenbewegungen und Nystagmus.
Klin. Wschr. 1939I, pp 21-24

52. JUNG, R.: Die Registrierung des postrotatorischen Nystagmus und die optisch-vestibuläre Integration beim Menschen.
Acta oto-laryngol. 36, pp 199-202 (1947)

53. JUNG, R.: Nystagmographie: Zur Physiologie und Pathologie des optisch-vestibulären Systems beim Menschen.
In: Bergmann, G.v. und Mitarbeiter (Hrsg.): Hnb. Inn. Med., Bd. V/1, 4. Aufl.
Berlin-Gött.-Heidelberg: Springer 1953, pp 1325-1379

54. JUNG, R. und R. MITTERMAIER: Zur objektiven Registrierung und Analyse verschiedener Nystagmusformen. Vestibulärer, optokinetischer und spontaner Nystagmus in ihren Wechselbeziehungen.
Arch. Ohr.-Nas.- und Kehlk.-Heilk. 146, pp 410-439 (1939)

55. JUNG, R. und J.F. TÖNNIES: Die Registrierung und Auswertung des Drehnystagmus beim Menschen.
Klin. Wschr. 1948 II, pp 513-521

56. KESTENBAUM, A.: Frequenz und Amplitude des Nystagmus.
Graefes Archiv 114, pp 550-582 (1924)

57. KISELAVA, J.P.: Lithium-induced increase in monoamine-oxydase-activity of rat brain in vitro.
Vopr. med. chim. 17, pp 502-505 (1972)

58. KOLDER, H.: Spontane und experimentelle Änderungen des Bestandpotentials des menschlichen Auges.
Pflügers Archiv 268, pp 258-272 (1959)

59. KORNHUBER, H.H.: Physiologie und Klinik des zentralvestibulären Systems.
In: Berendes, J.v., R. Link und F. Zöllner (Hrsg): HNO-Heilkunde. Ein kurzgefaßtes Handbuch in 3 Bänden, Bnd. III/3, Stuttgart: Thieme 1966, pp 2150-2351

60. KORNHUBER, H. und L. SPILLMANN: Zur visuellen Feldorganisation beim Menschen: Die rezeptiven Felder im peripheren und zentralen Gesichtsfeld bei Simultankontrast, Flimmerfusion, Scheinbewegung und Blickfolgebewegung.
Pflügers Archiv 279, R 5 (1964)

61. KOUFEN, H.: Fortschritte in der psychiatrischen Therapie durch Lithiumbehandlung.
Med. Klin. 73, pp 563-569 (1978)

62. KOUFEN, H. und U. CONSBRUCH: Die Lithiumintoxikation. Beobachtung in 6 Fällen.
Nervenarzt 3, pp 145-152 (1972)

63. KRIS, C.: Diurnal variation in periorbitally measured eye-potential level.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 9, p 382 (1957)

64. LANG, J. and I. CSAPODY: Comparative clinical studies on foveal and peripheral optokinetic nystagmus.
Int. J. Equilibr. Res. 3, pp 120-124 (1973)

65. LAUTER, H. und H.D. MIDDELHOFF: Cerebrale Anfälle bei der Lithiumtherapie.
Nervenarzt 40, pp 549-551 (1969)

66. LEHMANN, K.: Zum Wirkungsmechanismus und zur Kinetik von Lithium.
Psychiat. Neurol. med. Psychol. 27, pp 705-719 (1975)

67. LEHNERT, W. und U. LANGE: Elektronystagmographische Untersuchungen zur Seitenungleichheit des optokinetischen Nystagmus.
Graefes Archiv 170, pp 137-146 (1966)

68. LIEB, J. and A. ZEFF: Lithium treatment of chronic cluster headaches.
Brit. J. Psychiat. 133, pp 556-558 (1978)

69. MACKENSEN, G.: Untersuchungen zur Physiologie des optokinetischen Nystagmus. Über Möglichkeiten einer willkürlichen Beeinflussung des Nystagmus.
Klin. Mbl. Augenheilk. 123, pp 133-143 (1953)

70. MACKENSEN, G.: Untersuchungen zur Physiologie des optokinetischen Nystagmus. Individuell bedingte quantitative Unterschiede im Ablauf des optokinetischen Nystagmus.
Graefes Archiv 155, pp 284-313 (1954)

71. MACKENSEN, G.: Untersuchungen zur Physiologie des optokinetischen Nystagmus. Änderungen der Zuckungsformen in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit des Reizmusters.
Graefes Archiv 156, pp 535-546 (1955)

72. MACKENSEN, G.: Zur Theorie des optokinetischen Nystagmus.
Klin. Mbl. Augenheilk. 132, pp 769-780 (1958)

73. MACKENSEN, G. und O. WIEGMANN: Untersuchungen zur Physiologie des optokinetischen Nachnastagmus. I. Mitteilung.
Graefes Archiv 160, pp 497-509 (1959)

74. MAGGS, R.: Electrolyte changes in lithium therapy (mania).
Proc. IV World Congr. Psychiat. Excerpta Medica Foundation, I.C.S. 150, pp 2211-2214 (1968)

75. MATTSSON, B.: Huntington's chorea and Lithium-therapy.
Lancet 1973 I, pp 718-719

76. MAYFIELD, D. and R.G. BROWN: The clinical laboratory and electroencephalographic effects of lithium.
J. Psychiat. Res. 4, pp 207-219 (1966)

77. MEYERS, I.L.: Electronystagmography. A graphic study of the action currents in nystagmus.
Arch. Neurology 21, pp 901-918 (1929)

78. MILES, W.R.: Modofication of the human eye potential by dark and light adaption.
Science 91, p 456 (1940)

79. MIS, M.: Der für optokinetische Reize empfindliche Netzhautbezirk.
Klin. Mbl. Augenheilk. 146, pp 853-862 (1965)

80. MITTERMAIER, R.: Über die Funktion des Vestibulär-apparates.
Dtsch. med. Wschr. 85, pp 842-851 (1960)

81. MIYOSHI, T.: The importance of the point of fixation in optokinetic nystagmus.
ORL 38, pp 148-156 (1976)

82. MIYOSHI, T. and C.R. PFALTZ: Upon the correlation between the optokinetic stimulation and the induced optokinetic nystagmus.
I. Influence of O.K. targets.
ORL 35, pp 52-64 (1973)

83. MIYOSHI, T. and C.R. PFALTZ: Studies on the correlation between optokinetic stimulus and induced nystagmus. II. The influence of the visual fields upon the optokinetic response.
ORL 35, pp 350-362 (1973)

84. MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B.: 10 Jahre Lithium-Katamnese.
Nervenarzt 48, pp 483-493 (1977)

85. MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B., H. BAUER, W. GIRKE, S. KANOWSKI und N. GONÇALVES: Impairment of Vigilance and Performance under Lithium-Treatment. Phamakopsychiat. Neuropsychopharmak. 10, pp 67-78 (1977)

86. MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B., H. NEUMANN und U. RÜGER: Untersuchung über die Bedeutung neurose-psychologischer Faktoren für den Erfolg der Lithium-Dauerbehandlung. Arzneimittelforschung 26, pp 1181-1183 (1976)

87. NEUNDÖRFER, B.: Die Bedeutung des Nystagmus in der neurologischen Diagnostik. Med. Welt 25, pp 126-129 (1974)

88. OHM. J.: Die klinische Bedeutung des optischen Drehnystagmus. Klin. Mbl. Augenheilk. 68, pp 323-355 (1922)

89. OHM, J.: Die Mikroneurologie des Auges und seiner Bewegungen. Stuttgart, F. Enke 1943

90. OHM, J.: Objektive Prüfung des Sehleistungen mit Hilfe der optokinetischen Augenbewegungen. Stuttgart: F. Enke 1953

91. PLATMAN, S.R. and R.R. FIEVE: Lithium carbonate and Cortisol response in the affective disorders. Arch. Gen. Psych. 18, pp 591-594 (1968)

92. PLENGE, P., E.T. MELLERUP and O.J. RAFAELSEN: Lithium action on rat phosphate metabolism. Int. Pharmacopsych. 6, pp 52-59 (1971)

93. PLOEGER, E.J. and A. den HERTOG: The effects of Lithium on excitable cell membranes. Europ. J. Pharmacol. 21, pp 24-29 (1973)

94. RADOMSKI, J.L., H.N. FUYAT, A.A. NELSON and P.K. SMITH: The toxic effects, excretion and distribution of lithium chloride. J. Pharmacol. Exper. Ther. 100, pp 429-436 (1950)

95. RAFAELSEN, O.J., E.T. MELLERUP and R.W. SHAPIRO: Lithium in the living organism. Is an integrated hypothesis feasible? Pharmakopsychiat. Neuropsychopharmak. 9, pp 108-115 (1976)

96. RAMSDEN, E.N.: Cyclic-AMP in depression and mania. Lancet 1970 II, p 108

97. REUTERN, G.v. und J. DICHGANS: Augenbewegungsstörungen als cerebelläre Symptome bei Kleinhirnbrückenwinkeltumoren. Arch. Psychiat. Nervenkr. 223, pp 117-130 (1977)

98. REYNOLDS, C., J. MERRY, J. BAILEY and A. COPPEN: A double-blind trial of lithium carbonate in alcoholism. In: Johnson, F. and S. Johnson (ed): Lithium in medical practice. Lancester (Engl.): MTP Press 1978, pp 53-60

99. RIFKIN, A., F. QUITKIN, C. CARRILLO, A.G. BLUMBERG and D.F. KLEIN: Lithium carbonate in emotionally unstable character disorder. Arch. gen. Psychiat. 27, pp 519-523 (1972)

100. ROTH, B.: The clinical and theoretical importance of EEG rhythms corresponding to states of lowered vigilance. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 13, pp 395-399 (1961)

101. RÜGER, U.: Tiefenpsychologische Aspekte des Verlaufs phasischer Depressionen unter Lithium-Prophylaxe. Nervenarzt 47, pp 538-543 (1976)

102. SALETU, B.: Classification of psychotropic drugs based on human evoked potentials. In: Itil, T. (ed): Psychotropic Drugs and the Human EEG. Basel: S. Karger 1974, pp 258-285

103. SCHILDKRAUT, J.J., S.M. SCHANBERG and I.J. KOPIN: The effects of lithium ions on H^3-norepinephrine metabolism in brain. Life Science 5, pp 1479-1483 (1966)

104. SCHOTT, E.: Über die Registrierung des Nystagmus und anderer Augenbewegungen vermittels des Saitengalvanometers. Dtsch. Arch. Klin. Med. 140, pp 79-90 (1922)

105. SCHOU, M.: Lithium: Ein Spezifikum gegen manisch-depressive Psychose. Arzneimittelforschung 17, pp 172-176 (1967)

106. SCHOU, M.: Lithium als Psychopharmakon.
Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie 37, pp 349-383 (1969)

107. SCHOU, M.: Lithium: elimination rate, dosage, control, poisoning, goiter, mode of action.
Aus: Lithium in psychiatry.
Acta Psychiat. Scand. Supplement 207, pp 49-54 (1969)

108. SCHOU, M.: Die Lithiumprophylaxe bei manisch-depressiven Psychosen.
Nervenarzt 1, pp 1-10 (1971)

109. SCHOU, M.: Heutiger Stand der Lithium-Rezidivprophylaxe bei endogenen affektiven Erkrankungen.
Nervenarzt 45, pp 397-418 (1974)

110. SCHOU, M.: Advances in lithium therapy.
Curr. psychiat. ther. 16, pp 139-153 (1976)

111. SHAGASS, C.: Effects of psychotropic drugs on human evoked potentials.
In: Itil, T. (ed): Psychotropic Drugs and the Human EEG.
Basel: S. Karger 1974, pp 238-257

112. SHAGASS, C. and M. SCHWARTZ: Cerebral cortical reactivity in psychotic depressions.
Arch. Gen. Psychiat. 6, pp 235-242 (1962)

113. SHEARD, M.: The effect of lithium and other ions on aggressive behavior.
Mod. Probl. Pharmacopsychiatry 13, pp 53-68 (1978)

114. SHEARD, M., J. MARINI and S. GIDDINGS: The effect of Lithium on Luteinizing Hormone and Testosterone in man.
Dis. Nerv. Syst. 38, pp 765-769 (1977)

115. SHEARD, M., J. MARINI, C. BRIDGES and E. WAGNER: The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man.
Am. J. Psychiat. 133, pp 1409-1413 (1977)

116. SINGER, K., R. CHENG and M. SCHOU: A controlled evaluation of lithium in the premenstrual tension syndrome.
Brit. J. Psychiat. 124, pp 50-51 (1974)

117. SMALL, J.G., V. MILSTEIN, H.C. PEREZ, J.F. SMALL and D.F. MOORE: EEG and Neurophysiological Studies of Lithium in Normal Volunteers. Biol. Psychiat. 5, pp 65-77 (1972)

118. SOYKA, D.: Elektronystagmographische Untersuchungen über den Effekt von Neuroleptika und anderen zentral wirksamen Pharmaka auf das optisch-vestibuläre System. Arzneimittelforschung 14, pp 1182-1186 (1964)

119. SPATZ, R., J. KUGLER, W. GREIL und E. LORENZI: Das Elektroencephalogramm bei der Lithiumintoxikation. Nervenarzt 49, pp 539-542 (1978)

120. SULLIVAN, J., J. CAVENAR, A. MALTBIE and C. STANFIELD: Platelet-monoamine-oxidase activity predicts response to lithium in manic-depressive illness. Lancet 1977 II, pp 1325-1327

121. TÄUMER, R. und K. BÜHRMANN: Eine neue Methode der quantitativen Auswertung des optokinetischen Nystagmus. Graefes Archiv 187, pp 289-297 (1973)

122. TAKEMORI, S. and B. COHEN: Loss of visual suppression of vestibular nystagmus after flocculus lesion. Brain Res. 72, pp 213-224 (1974)

123. TER BRAAK, J.W.G.: Untersuchungen über den optokinetischen Nystagmus. Arch. néerl. Physiol. 21, pp 309-376 (1936)

124. TER BRAAK , J.W.G. and C. BUIS: Optokinetic nystagmus and attention. Int. J. Neurol. 8, pp 34-42 (1970)

125. TOLE, J.R. and L.R. YOUNG: MITNYS. A hybrid Program for On-line Analysis of Nystagmus. Aerospace Med. 42, pp 508-511 (1971)

126. TOROK, N. and F. NYKIEL: Frequency meter for nystagmus analysis. Acta oto-laryng. 54, pp 363-368 (1961)

127. UKLEJA, Z. and J. MALECKI: Asymmetry of optokinetic nystagmus. Polish Med. J. 11, pp 459-466 (1972)

128. VENDSBORG, P.B. and O.J. RAFAELSEN: Lithium in man. Effects on glucose tolerance and serum electrolytes.
Acta Psychiat. Scand. 49, pp 601-610 (1973)

129. VOSSIUS, G.: Die Regelbewegungen des Auges.
In: Aufnahme und Verarbeitung von Nachrichten durch Organismen.
Stuttgart: Hirzel 1961, pp 149-157

130. WALLACE, M., S.M. BLAIR and G. WESTHEIMER: Neural Pathways Common to Vestibular and Optokinetic Eye Movements.
Exp. Brain Res. 33, pp 19-25 (1978)

131. WEIZSÄCKER, V.v.: Über Ohr und Nervensystem.
Z. Neur. 165, pp 132-148 (1939)

132. WIEDERSHEIM, O.: Über Photonystagmographie.
Klin. Mbl. Augenheilk. 86, pp 32-38 (1931)

133. WYANT, G. and E. ASHENHURST: Chronic pain syndromes and their treatment.
I. Cluster headache.
Can. Anaesth. Soc. J. 26, pp 38-41 (1979)

134. ZERBI, F., L. FENOGLIO and P. TOSCA: EEG changes during lithium treatment.
In: Johnson, F. and S. Johnson (ed): Lithium in medical practice.
Lancester (Engl.): MTP Press 1978, pp 229-234

135. ZUMPFE, G.: Der optokinetische Nystagmus bei Gesunden und die Wahrnehmung unbewegter Lichtreize während des optokinetischen Nystagmus.
Pflügers Archiv 272, p 78 (1960)

Bei Herrn Chefarzt Dr. Friedel bedanke ich mich für die Anregung zu dieser Arbeit sowie seine freundliche Unterstützung.

Frl. Wolf vom ENG danke ich für manchen wertvollen Rat, Dank auch Herrn A. Gau für die praktischen Hilfen.

L E B E N S L A U F

Am 13. Juli 1950 wurde ich, Walter Hörner, als Sohn des Eugen Hörner, Mechanikermeister, und seiner Ehefrau Hilda, geb. Hartmann, in Stuttgart geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Grundschule wechselte ich 1961 auf das Leibniz-Gymnasium in Stuttgart über. Die Schulausbildung schloß ich im Juni 1970 mit dem Abitur ab, das Studium der Medizin begann ich im Wintersemester in Hohenheim. Nach bestandener naturwissenschaftlicher Vorprüfung wechselte ich im Wintersemester 1971 nach Tübingen, dort legte ich im WS 73/74 das Physikum und am 22.12.1977 das Medizinische Staatsexamen ab.

Nach Medizinalassistenzen in Tübingen, Stuttgart und Memmingen arbeitete ich nach der Approbation von April bis September 1979 in der Heil- und Pflegeanstalt Stetten i.R., seither bin ich als Assistent an der Tübinger Universitäts-Nervenklinik tätig.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145